

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA DE LISBOA



**CONTRIBUIÇÃO DA  
ECOGRAFIA CEREBRAL TRANSFONTANELAR PARA A  
AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO CEREBRAL DO  
RECÉM-NASCIDO PRÉ-TERMO**

André Laboreiro Ferreira Mendes da Graça

DOUTORAMENTO EM MEDICINA

PEDIATRIA

2013



UNIVERSIDADE DE LISBOA  
FACULDADE DE MEDICINA DE LISBOA



**CONTRIBUIÇÃO DA  
ECOGRAFIA CEREBRAL TRANSFONTANELAR PARA  
A AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO CEREBRAL DO  
RECÉM-NASCIDO PRÉ-TERMO**

André Laboreiro Ferreira Mendes da Graça

DOUTORAMENTO EM MEDICINA

PEDIATRIA

Dissertação orientada pela Prof.<sup>a</sup> Doutora Ana Isabel Lopes

e pelo Prof. Doutor Jorge Guedes Campos

2013



**A impressão desta dissertação foi aprovada pela  
Comissão Coordenadora do Conselho Científico da  
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa  
na reunião de 16 Julho de 2013**



Aos meus pais, pela educação e estímulo

À Joana, ao José Maria e à Mafalda, pela compreensão e apoio





# Índice

---

<b>1. Preâmbulo</b>	<b>1</b>
<b>2. Resumo</b>	<b>5</b>
<b>3. Abstract</b>	<b>13</b>
<b>4. Introdução</b>	<b>19</b>
4.1 Prematuridade – contextualização epidemiológica e clínica	19
4.2 Prognóstico neurológico da prematuridade – estado da arte	22
4.2.1 Dados epidemiológicos	23
4.2.2 Aspectos clínicos	26
4.2.3 Técnicas de monitorização contínua	29
4.2.4 Imagiologia do sistema nervoso central	32
<b>5. Objectivos e plano de trabalho</b>	<b>47</b>
5.1 Objectivos	47
5.2 Plano de trabalho	48
<b>6. Contributos da ecografia cerebral para a avaliação do crescimento cerebral no grande pré-termo</b>	<b>51</b>
6.1 Modelo tridimensional para estimar o volume cerebral na idade equivalente ao termo	53
6.1.1 Introdução e objectivos	53
6.1.2 Métodos	55
6.1.3 Resultados	60
6.1.4 Discussão	68
6.2 Diagnóstico ecográfico de leucomalácia não quística: fiabilidade e correlação com o volume cerebral estimado	73
6.2.1 Introdução	73
6.2.2 Métodos	75
6.2.3 Resultados	77
6.2.4 Discussão	80
6.3 Avaliação ecográfica das dimensões do cerebello na idade equivalente ao termo	85
6.3.1 Introdução e objectivos	85
6.3.2 Metodologia	86
6.3.3 Resultados	90
6.3.4 Discussão	97

6.4 Contributo da ecografia cerebral para a determinação da idade gestacional	101
6.4.1 Introdução e objectivos	101
6.4.2 Métodos	102
6.4.3 Resultados	104
6.4.4 Discussão	107
<b>7. Discussão geral</b>	<b>111</b>
7.1 Contribuição dos resultados obtidos para esta área do conhecimento	111
7.2 Estratégias para a melhoria do prognóstico	115
7.2.1 Optimização dos cuidados perinatais	115
7.2.2 Optimização dos cuidados neonatais ao grande pré-termo	117
<b>8. Perspectivas futuras</b>	<b>123</b>
<b>9. Considerações finais</b>	<b>127</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>131</b>
<b>Contribuição do autor</b>	<b>159</b>
Publicações	159
Comunicações em congressos	161
<b>Agradecimentos</b>	<b>167</b>

# Lista de abreviaturas

---

aEEG – Electroencefalograma de amplitude integrada

A4V – Área do 4º ventrículo

ACM – Altura da cisterna magna

AIG – Adequado para idade gestacional

A<sub>L</sub>V – Altura do vérmis

A<sub>R</sub>V – Área do vérmis

CCI – Coeficiente de correlação intraclasse

CRIB – *Clinical Risk Index for Babies*

D<sub>Ap</sub>P – Diâmetro antero-posterior da ponte

D<sub>Ap</sub>V – Diâmetro antero-posterior do vérmis

DPC – Doença pulmonar crónica

DTC – Diâmetro transversal do cerebelo

DVPH – Dilatação ventricular pós-hemorrágica

EEC – Espaço extracerebral

EHI – Encefalopatia hipoxico-isquémica

HPIV – Hemorragia peri-intraventricular

HSM-CHLN – Hospital de Santa Maria – Centro Hospitalar de Lisboa Norte

IET – Idade equivalente ao termo

IG – Idade gestacional

IPM – Idade pós-menstrual

LIG – Leve para a idade gestacional

LPVQ – Leucomalácia peri-ventricular quística

LPVNQ – Leucomalácia peri-ventricular não quística

NEC – Enterocolite necrosante

NIDCAP – *Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program*

NIRS – *Near Infra-Red Spectroscopy*

NS – Não significativo (testes estatísticos)

OMS – Organização Mundial de Saúde

P4V – Profundidade do 4º ventrículo

PCA – Persistência do canal arterial

QG – Quociente global (testes de desenvolvimento)

QI – Quociente de inteligência

RM – Ressonância magnética

RN – Recém-nascido

RNPT – Recém-nascidos pré-termo

RNT – Recém-nascidos de termo

ROP – Retinopatia da prematuridade

SBPV – Substância branca periventricular

SDVP – Sistema de derivação ventrículo-peritoneal

UCIN – Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais

# 1. Preâmbulo

---

Completaram-se, recentemente, 20 anos desde que atravessei pela primeira vez, como aluno, as portas da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Desde esse dia que tenho tido o privilégio de fazer parte do actualmente denominado Centro Académico de Medicina de Lisboa, inicialmente como aluno, depois como interno e, mais recentemente, como especialista em Pediatria, assistente convidado e aluno de doutoramento da Clínica Universitária de Pediatria.

O meu interesse pela medicina do recém-nascido surgiu cedo na minha formação como pediatra e, por esse motivo, tive oportunidade de orientar o meu percurso como especialista em Pediatria de forma a abrir caminho a uma futura sub-especialização em Neonatologia. Para o despertar desse interesse contribuíram muito o meu tutor, Dr. Carlos Moniz, o então coordenador da Unidade de Neonatologia, Prof. Doutor Lincoln Silva e, de forma também muito significativa, a Dra. Ofélia Guerreiro, que me ensinou muito do que sou como Neonatologista.

A minha diferenciação na área da Neurologia Neonatal, que ora culmina na apresentação desta tese de doutoramento, começou, ainda durante o internato de Pediatria, num estágio opcional em Neonatologia e Neurologia Neonatal no Hammersmith Hospital em Londres. Aí conheci duas pessoas que marcaram em definitivo o meu percurso: a Doutora Frances Cowan e o Dr. Denis Azzopardi.

A colaboração com o Dr. Denis Azzopardi, que é uma figura incontornável na investigação da monitorização da actividade eléctrica cerebral do recém-nascido e na terapêutica com hipotermia induzida, foi fundamental para a implementação em 2008, sob a minha responsabilidade, da monitorização cerebral com electroencefalograma de amplitude integrada na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais do Hospital de Santa Maria, assim como pelo início em 2009 do primeiro programa nacional de hipotermia induzida, pelo qual fui igualmente responsável.

A Doutora Frances Cowan que, embora informalmente, supervisionou o desenvolvimento dos trabalhos conducentes a esta tese, é uma referência internacional na área da Neurologia Neonatal, nomeadamente na imagiologia do recém-nascido e sua relação com o prognóstico. O contacto estabelecido durante o estágio e, fundamentalmente, a ligação de colaboração e amizade que nos une desde essa altura permitiu-me crescer como clínico e investigador nesta área.

A capacidade para prever o prognóstico neurológico do recém-nascido de risco reveste-se de importância fulcral para que seja possível transmitir informação adequada aos pais, naturalmente ansiosos perante uma criança em risco de sequelas neurológicas, bem como para desenhar um programa de seguimento e de estimulação individualizado.

O projecto de investigação subjacente a esta tese pretendeu ser um contributo científico relevante para a predição de um prognóstico neurológico adequado do recém-nascido muito prematuro sem lesões *major* identificáveis na ecografia cerebral de rotina. Sabe-se que estas crianças têm um risco estatístico de sequelas que oscila entre 5 e 10% conforme as séries, não sendo admissível, no entanto, fornecer esta informação numérica aos pais quando se fala do futuro do seu filho. Também é reconhecido que a ressonância magnética, nomeadamente através do recurso a algumas técnicas avançadas, permite, em alguns casos, uma melhor identificação dos recém-nascidos com maior risco de virem a desenvolver sequelas. Certamente é pouco crível considerar que todos os recém-nascidos nestas condições poderão realizar uma ressonância magnética, mesmo em países com grandes recursos económicos, até porque em muitos casos é necessária a utilização de sedação, que não está isenta de riscos. Considero que os resultados científicos reunidos nesta tese poderão contribuir para uma melhor identificação daqueles com maior risco, através da exploração de potencialidades adicionais da ecografia cerebral até ao momento pouco ou nada exploradas. O melhor reconhecimento dos grandes prematuros com risco mais elevado inequivocamente proporcionar a algumas destas crianças um seguimento mais personalizado, que permita identificar precocemente problemas e intervir de forma a minimizar as sequelas.

*“The ability-capability gap, the discrepancy between what health care systems can do and what they might do, constitutes one of the greatest challenges for those concerned with health care and welfare. The hope is widely shared that improvements in the availability of relevant information could make an important contribution to the development of policies more appropriate for the solution of these problems.”*

***In International classification of impairments, disabilities and handicaps***

World Health Organization

Geneva, 1980





## 2. Resumo

---

A grande prematuridade contribui reconhecidamente para valores significativos de mortalidade infantil e morbilidade nos sobreviventes. Apesar desse facto, os avanços ocorridos nas últimas décadas nos cuidados intensivos neonatais permitem que a maioria dos sobreviventes tenha uma qualidade de vida adequada na infância, na adolescência e na idade adulta.

Um dos grandes desafios na prática clínica diária de um Neonatologista consiste na adequada previsão do prognóstico neurológico, sua explicação aos pais e na selecção dos apoios de reabilitação adequados a cada grande pré-termo sobrevivente. Os maiores desafios não são representados por recém-nascidos com lesões detectadas ecograficamente, e eventualmente melhor definidas por ressonância magnética, mas sim pelos recém-nascidos que chegam à idade equivalente ao termo com ecografias consideradas “normais” pelo facto de não terem lesões *major*. De facto, alguns destes recém-nascidos terão problemas no seu neurodesenvolvimento que são difíceis de prever utilizando os protocolos actuais.

A única técnica imagiológica que está presentemente disponível de forma generalizada para a avaliação do sistema nervoso central do grande prematuro é a ecografia cerebral. No momento actual não existe evidência científica que suporte a realização de ressonância magnética na idade equivalente ao termo a todos os estes recém-nascidos. Assim, o objectivo geral do projecto de investigação subjacente a esta tese consistiu na avaliação de potenciais contribuições insuficientemente exploradas da ecografia cerebral, não descritas anteriormente ou que não são usadas por rotina, de forma a maximizar a informação obtida com a ecografia cerebral para todos estes recém-nascidos.

As abordagens descritas nesta tese incluíram:

- I. Um modelo tridimensional para estimar o volume cerebral na idade equivalente ao termo;

- II. A contribuição da ecografia cerebral no diagnóstico da lesão não quística da substância branca;
- III. O interesse das medições do cerebelo para avaliar o crescimento do cerebelo dos grandes prematuros durante o período neonatal;
- IV. A utilidade das medições do cerebelo para a avaliação da idade gestacional ao nascer dos recém-nascidos de muito baixo peso com idade gestacional desconhecida.

# I

Os grandes pré-termo estão em especial risco de problemas no seu neurodesenvolvimento. Este risco pode ser antecipado quando existem lesões *major* na ecografia cerebral. No entanto, na actualidade a maioria dos grandes pré-termo não apresenta lesões cerebrais *major*, mas alguns desses recém-nascidos vão ter sequelas. Vários estudos com ressonância magnética associam um menor volume cerebral na idade equivalente ao termo a um maior risco. Este estudo tem como objectivo descrever um modelo ecográfico tridimensional para estimar o volume cerebral na idade equivalente ao termo de forma a identificar os recém-nascidos sem lesões cerebrais *major* mas com um volume cerebral menor.

Uma coorte de grandes pré-termo foi avaliada ecograficamente na idade equivalente ao termo e comparada com um grupo de controlo constituído por recém-nascidos de termo saudáveis. Os recém-nascidos com lesões cerebrais *major* foram excluídos. Na idade equivalente ao termo foram efectuadas medições dos diâmetros intracranianos (biparietal, longitudinal e altura), estruturas cerebrais, ventrículos e espaço extracerebral, tendo sido construído a partir dessas medições um modelo matemático para estimar as áreas axiais e volumes do crânio e do cérebro. Os dados clínicos foram extraídos prospectivamente dos registos clínicos. A análise estatística foi efectuada com recurso ao programa IBM SPSS 19® usando os testes apropriados a cada caso e considerando significativos valores de  $p$  inferiores a 0.05.

Foram avaliados 128 recém-nascidos (72 grandes pré-termo e 56 controlos de termo). Constatou-se que o crânio dos grandes pré-termo foi maior (11.5 vs.

10.5 cm;  $p < 0.001$ ), mais estreito (7.8 vs. 8.4 cm;  $p < 0.001$ ) e mais alto (8.9 vs 8.6 cm;  $p < 0.01$ ) do que o crânio dos controlos. A maioria dos espaços de liquor foi maior nos grandes pré-termo. O volume intracraniano estimado não foi estatisticamente diferente entre os grupos (411 vs 399  $\text{cm}^3$ ; NS), mas os grandes pré-termo tiveram maior volume estimado do espaço extracerebral (70 vs. 22  $\text{cm}^3$ ;  $p < 0.001$ ) e menor volume cerebral estimado (340 vs 377  $\text{cm}^3$ ;  $p < 0.001$ ). Na análise bivariada, os factores de risco para um menor volume do cérebro foram uma menor idade gestacional e um menor peso ao nascer, o facto de serem leves para a idade gestacional, uma maior pontuação do *Clinical Risk Index for Babies*, ventilação invasiva, doença pulmonar crónica, hipotensão e enterocolite necrosante; apenas a pontuação do CRIB permaneceu significativa num modelo multivariado.

Os nossos dados sugerem que, mesmo na ausência de lesões cerebrais significativas, o crescimento cerebral extra-uterino médio dos grandes pré-termo se encontra comprometido. Este modelo poderá ajudar a identificar as crianças com menores dimensões cerebrais e provável risco acrescido de sequelas. Apenas o acompanhamento a longo prazo, que será realizado até à idade escolar neste grupo, poderá confirmar a relação entre um menor volume cerebral estimado e um risco acrescido de sequelas.

## II

A substância branca periventricular é particularmente vulnerável nos grandes pré-termo. Nos dias de hoje a lesão quística da substância branca periventricular é uma entidade rara, e a lesão não quística da substância branca, também denominada por leucomalácia periventricular não quística, é a “lesão” mais comum que afecta o cérebro do grande pré-termo. Não existe consenso quando à fiabilidade da identificação da leucomalácia periventricular não quística por ecografia cerebral, nem quanto à existência de algum sinal ecográfico fiável correspondente à lesão não quística da substância branca na idade equivalente ao termo. O objectivo deste estudo é a comparação, na idade equivalente ao termo, de volumes cerebrais estimados, medições ventriculares e estruturas cerebrais entre grandes pré-termo com e sem o diagnóstico de leucomalácia peri-ventricular não quística.

Foi avaliada de forma prospectiva uma coorte de grandes pré-termo sem lesão cerebral *major*, avaliada ecograficamente de forma seriada em 3 momentos para o diagnóstico de leucomalácia peri-ventricular não quística. Este diagnóstico foi estabelecido por consenso quando ocorreu persistência por mais de duas semanas, após a primeira semana de vida, de uma hiperecogenicidade da substância branca peri-ventricular comparável com o plexo coroídeo. Todos os recém-nascidos foram também estudados na idade equivalente ao termo para a avaliação das dimensões cerebrais através de um modelo tridimensional previamente descrito, assim como para efectuar medições dos ventrículos, espessura e comprimento do corpo caloso e largura da substância cinzenta central. O perímetro cefálico foi igualmente avaliado. Compararam-se as dimensões entre subgrupos de recém-nascidos pré-termo com e sem o diagnóstico de leucomalácia peri-ventricular não quística usando o teste *t* ou o teste de Mann-Whitney, após verificação da normalidade com o teste Shapiro-Wilk. Foi avaliada a fiabilidade intra e inter-observador para o diagnóstico de leucomalácia peri-ventricular não quística utilizando a estatística *kappa*, após acordo explícito dos critérios a utilizar na valorização da hiperecogenicidade peri-ventricular.

Foram estudados 63 grandes pré-termo sem lesões cerebrais *major*. A leucomalácia peri-ventricular não quística ocorreu em 29% dos casos. Foram encontradas diferenças significativas entre os grandes pré-termo com e sem o diagnóstico de leucomalácia periventricular não quística para o índice de Apgar aos 5 minutos, CRIB, taxa de ventilação invasiva e de doença pulmonar crónica, mas não para outros dados clínicos relevantes. Não se encontraram diferenças significativas para o volume cerebral estimado, dimensões ventriculares, comprimentos e espessura do corpo caloso ou para a largura da substância cinzenta central. A fiabilidade intra-observador foi moderada ( $\kappa=0.51-0.56$ ) e a fiabilidade inter-observador foi fraca ( $\kappa=0.20-0.32$ ).

Os resultados deste estudo apontam para que o diagnóstico de leucomalácia peri-ventricular não quística, tal como foi definido, não deva ser utilizado como factor preditivo de menor crescimento cerebral na idade equivalente ao termo, dado que os recém-nascidos com este diagnóstico não apresentaram menores dimensões cerebrais na idade equivalente ao termo do que os recém-nascidos sem esse diagnóstico. Adicionalmente, verificaram-se concordâncias intra e inter-observador pouco satisfatórias, o que sugere um certo grau de

subjectividade neste diagnóstico, apesar da aplicação de critérios bem definidos, o que aconselha grande precaução da utilização deste critério para a avaliação prognóstica do grande pré-termo.

### III

A redução do crescimento cerebral supratentorial tem sido descrita para os grandes pré-termo na idade equivalente ao termo. Por outro lado, a crescimento do cerebelo parece ser conservado até à idade equivalente ao termo na ausência de lesões supratentoriais. Este estudo tem por objectivo comparar as dimensões do cerebelo avaliadas por ecografia cerebral entre grandes pré-termo na idade equivalente ao termo e um grupo de controlo composto por recém-nascidos de termo.

Foram realizadas várias medições do cerebelo, incluindo o diâmetro transversal do cerebelo, a altura do vérmis, o diâmetro antero-posterior do vérmis e a área do vérmis no plano sagital utilizando as ferramentas de medição do programa *ImageArena*® em 71 grandes pré-termo sem lesões cerebrais major na idade equivalente ao termo e em 58 controlos de termo saudáveis. Foi avaliada a fiabilidade intra e inter-observador com recurso ao coeficiente de correlação intraclasse.

Comparativamente aos controlos, os grandes pré-termo na idade equivalente ao termo apresentaram diâmetro transversal do cerebelo menor (4.9 vs. 5.2cm;  $p<0.001$ ) mas uma área do vérmis maior (4.7 vs. 4.3cm<sup>2</sup>;  $p<0.005$ ) e um diâmetro antero-posterior do vérmis também maior (2.4 vs. 2.2cm;  $p<0.001$ ). No entanto, estas diferenças deixaram de se verificar após correcção para a conformação craniana. Não se verificaram diferenças significativas na área do vérmis quando se compararam com os controlos os pré-termo extremos (nascidos antes das 28 semanas) nem os RN leves para a idade gestacional.

Estes dados suportam o conceito de conservação do crescimento do cerebelo dos grandes pré-termo, pelo menos até à idade equivalente ao termo, o que se verifica igualmente nos grandes pré-termo mais imaturos e nos leves para a idade gestacional. Sugere-se que a ecografia cerebral com medição do cerebelo na idade equivalente ao termo pode contribuir para a identificação

dos grandes pré-termo com menor dimensões do cerebelo e, eventualmente, um maior risco de sequelas.

#### IV

A avaliação clínica da idade gestacional de recém-nascidos de muito baixo peso pode constituir um desafio. Encontram-se descritas na literatura várias abordagens ecográficas para estimar a idade gestacional, mostrando-se mais simples e mais precisas do que as avaliações clínicas, mas no entanto não foram integradas na prática clínica de forma sistemática. Pretende-se com este estudo comparar a precisão de quatro medições ecográficas, previamente descritas em separado, na estimativa da idade gestacional de uma coorte de grandes pré-termo.

Foram estudados grandes pré-termo com menos de 32 semanas de idade gestacional sem lesões cerebrais *major*. A idade gestacional era conhecida em todos os grandes pré-termo através da data de fertilização *in vitro*, da ecografia obstétrica precoce ou do conhecimento preciso da data da última menstruação. Foram medidos o diâmetro antero-posterior do vérmis, altura do vérmis e diâmetro transversal do cerebelo, sendo o diâmetro transversal do cerebelo avaliado através da fontanela anterior e da fontanela mastóide. A idade pós-menstrual estimada foi calculada com recurso às equações publicadas para cada uma das medições e comparada com a idade pós-menstrual conhecida usando o coeficiente de correlação intraclasse. Foram avaliadas as fiabilidades intra e inter-observador igualmente com recurso ao coeficiente de correlação intraclasse.

Estudaram-se 80 grandes pré-termo com uma idade gestacional média de 28.5 semanas e uma idade pós-natal média de 5.7 dias. Os coeficientes de correlação intraclasse para as estimativas fornecidas pelas equações quando comparadas com a idade pós menstrual conhecida foram: 0.761 para o diâmetro antero-posterior do vérmis; 0.632 para a altura do vérmis; 0.115 para o diâmetro transversal do cerebelo avaliado através da fontanela anterior; 0.825 para o diâmetro transversal do cerebelo avaliado através da fontanela mastóide. Esta última medição forneceu a melhor estimativa da idade gestacional (diferença média -2 dias; IC 95%=±13.8 dias). As medições do

diâmetro transversal do cerebelo avaliadas através das duas fontanelas foram similares quando os pares de medições foram avaliados de forma emparelhada para cada grande pré-termo. A precisão da estimativa não foi afectada quando foram avaliados separadamente os grandes pré-termo leves para a idade gestacional. As fiabilidades intra e inter-observador foram muito boas para todas as observações.

Concluiu-se que três das quatro equações previamente descritas para a estimativa da idade gestacional a partir das medições do cerebelo forneceram boas estimativas da idade gestacional em grandes pré-termo. A equação descrita para o diâmetro transversal do cerebelo avaliado através da fontanela mastóide forneceu a estimativa mais precisa. Sugere-se a utilização desta equação para a estimativa da idade gestacional, a qual poderá ser aplicada a medições efectuadas quer através da fontanela mastóide, quer através da fontanela anterior.

A contribuição de algumas das abordagens ecográficas descritas nesta tese poderá melhorar a identificação de grandes pré-termo em risco particular de problemas no seu neurodesenvolvimento, apesar de apresentarem ecografias “normais” no seu período neonatal e na idade equivalente ao termo. Uma vez que não se afigura que a utilização generalizada de ressonância magnética na idade equivalente ao termo para os grandes pré-termo seja uma realidade para o futuro próximo, a melhoria da informação obtida através da ecografia cerebral poderá ter uma grande importância para o aconselhamento dos pais acerca do prognóstico e na selecção dos recém-nascidos em maior risco para uma eventual ressonância magnética ou para a selecção daquelas que justificam um seguimento mais intensivo e eventual intervenção precoce.





# 3. Abstract

---

Preterm birth contributes greatly to infant mortality and to significant morbidity in survivors. Despite this, the progress made during the past few decades in neonatal intensive care translates into improved survival of extremely preterm infants and a good quality of life for most survivors during childhood and adulthood.

Major challenges in daily practice for the neonatologist are the ability to predict longer-term outcome, to explain the complexities of these issues to parents and the targeting of appropriate rehabilitation and support for very preterm infants and their families. The greatest challenges in terms of predicting outcomes are not generally present when dealing with infants that have major lesions detected by cerebral ultrasound and possibly better defined by magnetic resonance imaging, but when counselling the parents of babies who reach the term-equivalent age with apparently “normal” brain scans, because we know that some of these infants have poor outcomes that are difficult to predict using current standards.

The only brain imaging tool that is widely available to support counselling is cerebral ultrasound and there is no evidence to support the use of magnetic resonance imaging for all very preterm infants at term-equivalent age, even in high resource settings. Thus, the aim of the research project underlying this thesis is to evaluate less explored contributions of conventional cerebral ultrasound, which were either not previously described or are not used routinely, in order to maximize the information obtained for all very preterm infants.

The evaluations of less well explored uses of cerebral ultrasound contained in this thesis are:

- I. A tridimensional model to estimate cerebral volume at term-equivalent age;
- II. The usefulness of cerebral ultrasound for the diagnosis of non-cystic white matter injury;

- III. The utility of cerebellar measurements for evaluating cerebellar growth in very preterm infants during the neonatal period;
- IV. The utility of cerebellar measurements for estimating gestational age in very low birth weight infants in whom gestational age is uncertain.

# I

Very preterm infants are at particular risk of neurodevelopmental impairments. This risk can be anticipated when major lesions are seen on cerebral ultrasound. However, most preterm infants do not have such lesions yet many have a relatively poor outcome. Our study aims to describe a tridimensional cerebral ultrasound model at term-equivalent age to help in identifying infants without cerebral ultrasound lesions but with smaller cerebral volume.

We scanned a cohort of very preterm infants at term-equivalent age and term-born controls. Infants with major cerebral lesions were excluded. Measurements of intracranial diameters (biparietal, longitudinal, height), brain structures, ventricles and extracerebral space were made. A mathematical model was built to estimate from the cerebral ultrasound measurements the axial area and volumes of the cranium and brain. Clinical data were extracted from the medical records. Appropriate statistical methods were used for comparisons; p-value <0.05 was considered significant.

We assessed 128 infants (72 preterms and 56 controls). The preterms' head at term-equivalent age was longer (11.5 vs. 10.5 cm,  $p<0.001$ ), narrower (7.8 vs. 8.4 cm,  $p<0.001$ ) and taller (8.9 vs. 8.6 cm,  $p<0.01$ ) than the controls and the extra-cerebral spaces and the ventricles were larger. Estimated intracranial volume was not statistically different between the groups (411 vs. 399 cm<sup>3</sup>, NS), but the preterms had larger estimated extracerebral space volume (70 vs. 22 cm<sup>3</sup>,  $p<0.001$ ) and smaller estimated cerebral volume (340 vs. 377 cm<sup>3</sup>,  $p<0.001$ ). On bivariate analysis, significant risk factors for a smaller brain volume were lower gestational age and birth weight, being small-for-gestational age, higher CRIB score, need for invasive ventilation, chronic lung disease, hypotension and necrotizing enterocolitis, but only the CRIB score remained significant in a multivariate model.

Our data suggest that even in the absence of major cerebral lesions, the average extra-uterine cerebral growth of very preterm infants is compromised. Our model can help identify those preterm infants with smaller brains. Later follow-up data will determine the neurodevelopmental outcome of these preterm infants in relation to their estimated brain volumes.

## II

Periventricular white matter is particularly vulnerable in very preterm infants. Nowadays cystic periventricular leukomalacia is a rare entity, and non-cystic white matter injury, known as non-cystic periventricular leukomalacia, is the commonest “lesion” affecting the preterm brain. There is no consensus about whether non-cystic periventricular leukomalacia can be reliably identified from cUS or whether there is any reliable correlate of non-cystic periventricular leukomalacia on cerebral ultrasound at term-equivalent age. We aim to compare brain volumes and linear measures at term-equivalent age in infants with and without a diagnosis of non-cystic periventricular leukomalacia.

A cohort of preterm infants under 32 weeks gestational age without major lesions were serially assessed using cerebral ultrasound. Non-cystic periventricular leukomalacia was defined as periventricular white matter echogenicity comparable to the choroid plexus seen on two scans at least two weeks apart after the first post-natal week; a diagnosis was achieved by consensus. At term-equivalent age, infants were scanned for the estimation of brain volume and for measuring ventricular dimensions, corpus callosum length/thickness and central grey matter width. Head circumference was also measured. The data were compared between those with/without non-cystic periventricular leukomalacia. Observer agreement was assessed using kappa statistic.

Of 63 eligible infants 29% had non-cystic periventricular leukomalacia. Significant differences were found between those with/without non-cystic periventricular leukomalacia for 5 minute Apgar score, CRIB score, invasive ventilation rates and chronic lung disease but not other relevant clinical data. No significant differences were found for estimated brain volume, ventricular size, corpus callosum length/thickness or central grey matter width. Intra-

observer reliability was moderate ( $\kappa=0.51-0.56$ ) and inter-observer reliability was poor ( $\kappa=0.20-0.32$ ).

The results of this study indicate that cerebral ultrasound diagnosis of non-cystic periventricular leukomalacia as we defined it should not be used as a predictor of lower brain growth detectable at TEA, given that infants with this diagnosis showed identical estimated cerebral size at term-equivalent age when compared to babies with normal scans. Additionally, there was an unsatisfactory intra and inter-observer reliability, suggesting a degree of subjectivity in this cerebral ultrasound diagnosis despite the application of well-defined criteria.

### III

Reduced supra-tentorial brain growth has been shown in preterms by term-equivalent age, but cerebellar growth may be preserved in the absence of supra-tentorial injury. Our study aimed to compare cerebellar size assessed using cerebral ultrasound at term-equivalent age between preterm infants and term-born controls.

Cerebellar dimensions (including transverse cerebellar diameter, vermis height, antero-posterior vermis diameter, cerebellar vermis area) were measured using ImageArena® software in 71 infants born at less than 32 weeks gestation and without significant scan abnormality at term-equivalent age and 58 term controls. Observer agreement was evaluated.

Compared to controls, preterms at term-equivalent age had smaller transverse cerebellar diameter (4.9 vs. 5.2cm;  $p<0.001$ ) but larger cerebellar vermis area (4.7 vs. 4.3cm<sup>2</sup>;  $p<0.005$ ) and antero-posterior vermis diameter (2.4 vs. 2.2cm;  $p<0.001$ ) but these differences were no longer seen after correcting for head shape. In very preterm infants born before 28 weeks gestation and in small-for-gestational age preterms the cerebellar vermis area measurements were statistically similar to controls, whereas transverse cerebellar diameter was still smaller.

Our data support neonatal sparing of preterm cerebellar growth that is measureable using cerebral ultrasound, even in the most immature and small-for-gestational age infants. We suggest cerebral ultrasound can be used to assess cerebellar size at term-equivalent age and thus may be a useful tool for detecting infants with poorer cerebellar growth who are at increased risk of disability.

#### IV

Clinical assessment of gestational age in newborn preterm infants can be challenging. Several cerebral ultrasound approaches for estimating gestational age using cerebellar measurements are reported, claiming to be simpler and more accurate than clinical assessment, but they are not widely used. We aimed to compare the accuracy of four previously described measurements and compare their use in preterm infants.

We studied infants born at less than 32 weeks gestation defined by in-vitro fertilization date or early fetal ultrasound, excluding infants with neurological problems. Vermis anterior-posterior diameter, vermis height, and transverse cerebellar diameter via anterior and mastoid fontanelles were measured. Estimated post-menstrual age was calculated using published equations, and compared to known post-menstrual age using intraclass correlation coefficient. Intra and inter-observer reliability were determined.

We studied 80 infants (mean gestation 28.5 weeks [range 24-32] and mean postnatal age 5.7 days). Intraclass correlation coefficient was 0.761 for vermis antero-posterior diameter, 0.632 for vermis height, 0.115 for transverse cerebellar diameter measured via the anterior fontanelle and 0.825 for transverse cerebellar diameter measured via the mastoid fontanelle. The equation for transverse cerebellar diameter measured via the mastoid fontanelle gave the best estimate of gestation (mean estimate -2 days; 95%CI±13.8 days). The actual measurements of transverse cerebellar diameter were similar whether they were made using the anterior and of mastoid fontanelles as was the accuracy of estimating gestational age using the equation for transverse cerebellar diameter measured via the mastoid

fontanelle in both appropriately grown and small-for-gestational age infants. Inter and intra-observer reliability was very good for all measurements.

We found that three of the four previously described equations for estimating gestational age from cerebellar measurements gave good estimates of gestational age in preterm infants. The equation described for the transverse cerebellar diameter measured via the mastoid fontanelle gave the narrowest 95% confidence interval. We recommend the transverse cerebellar diameter measured via the mastoid fontanelle equation for the estimation of gestational age in very low birthweight infants but the transverse cerebellar diameter measurement itself can be performed either via the anterior or mastoid fontanelle.

The contribution of some of the less explored approaches to the use of cerebral ultrasound described in this thesis may enhance the identification of very preterm infants that are most at risk of neurodevelopmental problems despite having a “normal” scan during their neonatal period and at term-equivalent age. Since the widespread use of magnetic resonance imaging at term-equivalent age for all very preterm infants is not a reality in the coming years (and the interpretation of magnetic resonance imaging findings in preterms at term-equivalent age and their significance for later outcomes still needs to be defined), improving the information obtained from cerebral ultrasound is of great value in aiding clinicians with counselling parents about their child’s outcome and for selecting the most “at risk” infants for magnetic resonance imaging and/or more intensive follow-up and intervention.

# 4. Introdução

---

## 4.1 Prematuridade – contextualização epidemiológica e clínica

Apesar da taxa de fertilidade se manter estável nas últimas décadas nos países desenvolvidos,<sup>1,2</sup> a incidência da prematuridade, após um período de estabilidade ocorrido entre as décadas de 1950 e de 1980,<sup>3</sup> tem aumentado significativamente nos últimos anos a uma taxa de cerca de 1% ao ano,<sup>4</sup> cifrando-se na década actual em valores que variam entre 6 e 12%.<sup>4,5</sup> Em Portugal, associada a uma descida sustentada da taxa de natalidade verificada nas últimas 8 décadas,<sup>6</sup> entre 2005 e 2010 a percentagem de recém-nascidos pré-termo oscilou entre 6.6% e 9.1%, sendo de 7.7% em 2010.<sup>6</sup>

A prematuridade condiciona em grande medida a mortalidade infantil nos dias de hoje. De facto, e apesar de corresponder a 11% dos nascimentos no mundo<sup>4</sup> e a 6.2% na Europa,<sup>7</sup> a prematuridade é responsável por cerca de 2/3 da mortalidade neonatal.<sup>8</sup> A grande prematuridade, que pode ser definida pelo nascimento antes das 32 semanas completas de gestação,<sup>4</sup> corresponde a 0.8% dos nascimentos em Portugal e a 1.0% na Europa,<sup>8</sup> mas é responsável por cerca de 60% da mortalidade neonatal.<sup>9</sup> A maior parte da mortalidade na grande prematuridade deve-se à elevada taxa de mortalidade da prematuridade extrema<sup>4</sup>, isto é, a de recém-nascidos nascidos antes das 28 semanas, que constituem cerca de 5% dos recém-nascidos pré-termo (RNPT),<sup>4</sup> mas contribuem para cerca de 35% da mortalidade neonatal.<sup>9</sup>

Na sequência do grande investimento realizado nos cuidados intensivos neonatais nas últimas décadas, as taxas de sobrevivência dos grandes prematuros têm vindo a crescer, colocando no topo das preocupações as consequências físicas, psicológicas, sociais e económicas deste fenómeno. O facto de a grande prematuridade ser particularmente prevalente nos meios sociais mais desfavorecidos, acentua ainda mais o risco em todos os aspectos deste grupo de crianças.<sup>10</sup> Apesar de se verificar que os grandes pré-termo apresentam um risco de problemas superior aos seus irmãos nascidos de termo,<sup>11</sup> é tranquilizador saber que a evidência científica aponta para uma

adequada qualidade de vida da maioria dos ex-prematuros,<sup>12</sup> que obtêm níveis de escolaridade, empregabilidade, vida conjugal e fertilidade semelhantes a grupos de controlo nascidos no termo.<sup>13,14</sup>

A Organização Mundial de Saúde (OMS), em 1980, definiu e classificou as consequências da doença em dano (*impairment*), incapacidade (*disability*) e desvantagem (*handicap*).<sup>15</sup> A aplicação de um conceito sequencial dano-incapacidade-desvantagem é, no entanto, pouco aplicável às consequências da patologia neurológica neonatal, nomeadamente às sequelas neurológicas da prematuridade. A grande diferença entre as consequências de determinadas lesões neurológicas para o recém-nascido, quando comparado com as crianças maiores ou com os adultos, consiste na sua menor previsibilidade perante determinados padrões clínico-imagiológicos, o que em grande medida é mediado pela sua grande plasticidade neurológica.<sup>16-18</sup>

As sequelas potenciais da prematuridade são de diversa ordem e podem apresentar gravidade variável (Tabela 1),<sup>19</sup> sendo as sequelas de natureza neuro-sensorial as mais prevalentes e preocupantes. Algumas das sequelas, nomeadamente motoras, podem ser antecipadas por lesões neurológicas focais localizadas em áreas da via piramidal observadas em ressonância magnética (RM), e a plasticidade nestes casos terá apenas a capacidade de modelar a gravidade de um défice neurológico inevitável. Por outro lado, as sequelas cognitivas ou sensoriais são muito mais difíceis de prever, nomeadamente em relação às suas formas menos graves, que podem facilmente ocorrer em grandes prematuros com percursos neonatais quase imaculados e, naturalmente, com aspectos ecográficos normais.



**Tabela 1** – Classificação das sequelas da patologia perinatal aos 2 anos (adaptado da referência <sup>19</sup>)

	<b>Grave</b>	<b>Moderado</b>
<b>Motor</b>	Paralisia cerebral (GMFCS nível 3, 4 ou 5)	Paralisia cerebral (GMFCS nível 2)
<b>Cognitivo</b>	QG <55 (<-3 DP)	QG = 55-70 (-2 a -3 DP)
<b>Auditivo</b>	Surdez profunda não corrigível com aparelho (>90 dBHL)	Surdez severa corrigível com aparelho (70-90dBHL) ou Surdez moderada não corrigível com aparelho (40-70dBHL)
<b>Linguagem</b>	Ausência de linguagem compreensível (verbal ou gestual) ou Incapaz de compreender ordem familiar	Menos de 5 palavras ou gestos com significado ou Incapaz de compreender ordem não familiar
<b>Visão</b>	Cegueira profunda	Cegueira moderada ou Cegueira profunda unilateral
<b>Respiratórias</b>	Requer oxigênio ou suporte respiratório continuado	Tolerância ao exercício limitada
<b>Gastrointestinal</b>	Requer nutrição parentérica ou sonda nasogástrica/ PEG	Dieta especial
<b>Renal</b>	Diálise ou em lista de transplante	Insuficiência renal sob terapêutica médica

GMFCS - *Gross Motor Function Classification System* (Sistema de Classificação da Função Motora Global); QG – Quociente global de desenvolvimento; DP – Desvio-padrão; dBHL – *decibels hearing level*; PEG – *Percutaneous endoscopic gastrostomy*

## 4.2 Prognóstico neurológico da prematuridade – estado da arte

Uma das tarefas mais importantes (e mais ingratas) do dia-a-dia de um Neonatologista é a necessidade de informar os pais acerca do prognóstico. A tentação de nos basearmos em determinados conceitos probabilísticos (o risco estatístico de sequelas para um recém-nascido nascido com determinada idade gestacional (IG), por exemplo) é grande e por isso muitas vezes utilizado, mas pouco recomendável nos dias de hoje. Será fundamental personalizar o mais possível o prognóstico e existem muitas ferramentas disponíveis para o efeito, muitas delas já validadas para aplicação clínica, outras ainda fazendo parte integrante de projectos de investigação.

No sentido de maximizar a individualização do prognóstico neurológico de um grande pré-termo dever-se-á, em primeiro lugar, obedecer a um protocolo que leve à realização de ecografias cerebrais frequentes,<sup>20</sup> evitando algumas orientações mais economicistas.<sup>21</sup> A implementação de um protocolo de vigilância ecográfica frequente, preferencialmente começando na admissão do recém-nascido (RN), permite diagnosticar precocemente as lesões, intervir de forma adequada (na dilatação ventricular pós-hemorrágica, por exemplo) e caracterizar a evolução das mesmas até, pelo menos, à idade equivalente ao termo (IET). Outras formas de monitorização neurológica durante o internamento na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN), como o electroencefalograma de amplitude integrada (aEEG) ou a espectroscopia de infravermelho próximo (NIRS – *Near Infra-Red Spectroscopy*), não fazem ainda parte da rotina, mas decorrem neste momento projectos de investigação que procuram validar a sua utilidade como ferramentas auxiliares na monitorização clínica e na definição do prognóstico neurológico dos grandes pré-termo.

Em segundo lugar, dever-se-á procurar definir o melhor possível, com recurso a RM cerebral, a localização e extensão das lesões cerebrais detectadas ecograficamente, o que permitirá compreender melhor o seu potencial significado prognóstico. Tem sido essa a prática da maioria dos centros de referência, incluindo o Serviço de Neonatologia do HSM, muito facilitada pela localização num hospital central universitário e pela excelente relação construída ao longo dos anos com o Serviço de Imagiologia Neurológica.

Por último, terá de ser melhorada a capacidade de aperfeiçoar o prognóstico dos grandes prematuros que não apresentam qualquer lesão significativa na ecografia cerebral até à IET. Na sequência da grande melhoria dos cuidados

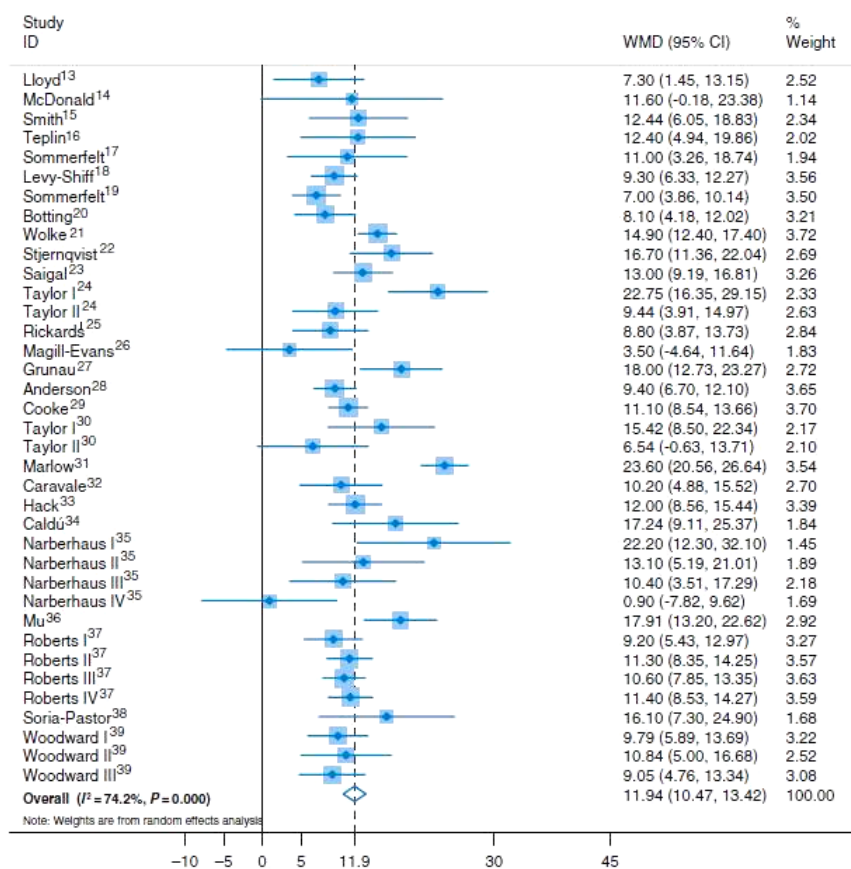
perinatais, esse grupo é cada vez maior, porque felizmente as lesões cerebrais *major* relacionadas com a prematuridade são cada vez menos frequentes. No entanto, sabe-se que esses RN têm um risco real de sequelas neurológicas, que nem sempre podem ser antecipadas com recurso a ecografia utilizando os critérios tradicionais, mas porventura podem ser, em alguns casos, previstos de forma mais rigorosa por alguns achados na RM.<sup>22,23</sup> Dada a dimensão deste grupo de doentes e a relativa raridade da ocorrência na RM de achados com implicação prognóstica inequívoca em RN com ecografias normais, é discutível a viabilidade da realização universal de RM nos grandes pré-termo sem lesões ecográficas significativas.<sup>24</sup>

#### 4.2.1 Dados epidemiológicos

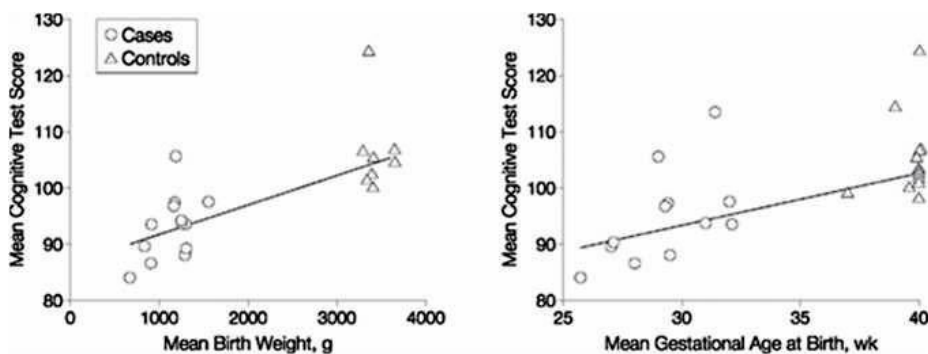
A utilização de dados exclusivamente epidemiológicos para o prognóstico do grande pré-termo deve ser evitada, uma vez que habitualmente resulta em grandes margens de erro, cujo significado pode ser sobrevalorizado pelos pais. O risco estatístico para uma determinada população (por exemplo, os RN com 24 semanas de IG) habitualmente é obtido pela análise retrospectiva de um grande grupo de doentes. O conhecimento deste risco estatístico é importante para a avaliação comparativa dos resultados de uma determinada unidade em relação às suas congéneres (*benchmarking*), mas não deve ser aplicado de forma cega ao doente individual.

Os RNPT, quando comparados globalmente com os RN de termo na idade escolar, apresentam, na maioria dos estudos, um quociente inteligência (QI) significativamente inferior aos recém-nascidos de termo (RNT), sendo o valor médio da diferença de cerca de 11-12 pontos<sup>25,26</sup> (Figura 1). Esta comparação é sempre grosseira e merece ser aferida para as diferentes idades gestacionais. Numa meta-análise realizada por Bhutta *e col*,<sup>26</sup> em que foram estudados RN nascidos nas últimas duas décadas do século XX, verificaram-se correlações significativas entre o QI e a IG ( $R^2=0.49$ ) e entre o QI e o peso ao nascer ( $R^2=0.51$ ) (Figura 2), sugerindo assim que a IG é inversamente proporcional ao risco de défice cognitivo. Neste estudo descrevem-se QI ajustados médios abaixo de 80 para RN nascidos antes das 27 semanas e abaixo de 90 para RN nascidos antes das 29 semanas. Apesar de se verificarem coeficientes de correlação comparáveis para a IG e peso ao nascer, a utilização do peso ao nascer para o *benchmarking* tem vindo a ser evitada, pois apesar de ser um

dado sempre conhecido, o seu significado quanto ao grau de maturidade do RN é em alguns casos muito enganador, dado que muitos bebês leves para a idade gestacional (LIG) são em muitos aspectos tão ou mais maduros que bebês com a mesma IG que nascem com peso adequado, mas apresentam características particulares que os colocam em riscos especiais de problemas a curto e a longo prazo.<sup>27</sup>



**Figura 1** – Meta-análise de 37 estudos comparativos de RNPT com RNT, evidenciando uma superioridade do QI médio dos RNT em 11.9 pontos quando comparados com RNPT (reproduzido com permissão da referência <sup>25</sup>).



**Figura 2** – Correlações com o desempenho cognitivo médio de peso ao nascer e idade gestacional (reproduzido com permissão da referência <sup>26</sup>).

A paralisia cerebral é inequivocamente uma das consequências mais temíveis da prematuridade é a paralisia cerebral. Num estudo populacional prospectivo em que foi estudada uma coorte francesa nascida em 1997,<sup>28</sup> verificou-se existir uma relação inversa entre a IG e a incidência de paralisia cerebral, que foi de 4% às 32 semanas e aumentou progressivamente para uma incidência de cerca de 20% abaixo das 27 semanas, valor sobreponível à encontrada noutro estudo populacional canadiano para grandes pré-termo nascidos antes das 28 semanas.<sup>29</sup> Numa coorte regional contemporânea (1999-2002) sueca<sup>30</sup> os números são bastante mais animadores, mas também muito dependentes da IG (5.6% abaixo das 28 semanas, 4.4% entre as 28 e 31 semanas). Neste estudo, que tem sido repetido sucessivamente desde a década de 1970, verificam-se interessantes variações da incidência de paralisia cerebral no mesmo país, que apontam para uma relativa atenuação da diminuição de incidência nos últimos anos, reflectindo o estado actual de cuidados intensivos neonatais de excelência, associado à sobrevivência de RN cada vez mais imaturos, nos quais a incidência de sequelas não parece estar a diminuir.<sup>31</sup> Pode-se especular acerca dos motivos que levam a tais diferenças de incidência entre dois países desenvolvidos, que podem ir desde classificações diferentes à qualidade dos cuidados prestados (na Suécia a ventilação não invasiva e os cuidados centrados no desenvolvimento encontram-se estabelecidos há quase duas décadas), passando pelos critérios utilizados para redireccionamento assistencial para cuidados paliativos.<sup>32</sup>

#### 4.2.2 Aspectos clínicos

No sentido de tentar aperfeiçoar o prognóstico neurológico da prematuridade têm sido utilizadas diversas abordagens clínicas com correlação prognóstica comprovada,<sup>33,34</sup> algumas mais simples e aplicáveis sem a necessidade de treino formal, como o exame neurológico padronizado de Dubowitz,<sup>35</sup> e outras mais complexas com necessidade de treino formal, como são os casos dos métodos de Prechtl<sup>36</sup> e Brazelton.<sup>37</sup> Todos estes testes têm vantagens e desvantagens e a sua aplicação requer sempre tempo e experiência na manipulação do RN, que deverá estar minimamente estável para que estas avaliações possam ser efectuadas. Todos estes métodos foram validados em RNPT, habitualmente na IET ou nos primeiros meses de vida, sendo a sua capacidade preditiva de sequelas em diferentes idades sido avaliada por comparação com avaliações clínicas diversas e exames complementares (Tabela 2). Embora não requeiram tecnologia dispendiosa, para todas estas metodologias é necessário treino, em alguns casos com necessidade de certificação.

A avaliação dos movimentos globais descrita por Prechtl<sup>36</sup> apresenta, entre as várias abordagens clínicas, o melhor valor preditivo em relação à paralisia cerebral<sup>38,39</sup> e alguma capacidade discriminativa em relação a sequelas neurológicas *minor*,<sup>40</sup> tendo uma sensibilidade e especificidade elevadas verificadas em vários estudos, sobretudo quando realizado depois da IET.<sup>33</sup> Uma vantagem adicional desta metodologia é o facto de a manipulação do RN ser mínima, por consistir na observação dos seus padrões de movimentos espontâneos filmados em períodos de cerca de 30 minutos. Apresenta a desvantagem de obrigar a uma formação específica, consumir tempo e necessitar de equipamento de vídeo para registo e visualização das sequências a analisar.

O método de avaliação neuro-comportamental descrito por Brazelton<sup>37</sup> apresenta como grande vantagem o facto de ajudar os pais a compreender o comportamento do RN, o que concorre para a promoção da vinculação e do bem-estar da mãe e do RN.<sup>41</sup> Por outro lado, envolve alguma manipulação do RN durante um período de 20 a 30 minutos e exige treino e certificação. A sua sensibilidade para a previsão de sequelas no desenvolvimento é relativamente baixa mesmo para a detecção de défices graves, mas apresenta uma especificidade muito boa.<sup>33</sup>

O exame neurológico neonatal padronizado descrito por Victor e Lilly Dubowitz,<sup>35</sup> também conhecido por *Hammersmith Neonatal Neurologic Examination*, tem como grandes vantagens o facto de não requerer formação específica e ter uma representação gráfica que torna a classificação de cada item relativamente fácil (Figura 3). No entanto, os trabalhos de investigação com grandes pré-termo na IET referem grande variabilidade nos padrões de normalidade nestes RN, o que confere a esta metodologia uma utilidade sobretudo na identificação dos RN em maior risco de sequelas e que merecem abordagens complementares na determinação do prognóstico.<sup>42,43</sup>

**Tabela 2** - Comparação da eficácia dos métodos de Dubowitz, Prechtl e Brazelton na previsão do prognóstico (adaptado da referência <sup>33</sup>)

Ferramenta	Amostra validação	Avaliação sequelas	Idade avaliação desenvolvimento	Idade avaliação inicial	Sensibilidade / Especificidade	VPN / VPP	Correlações
<b>Dubowitz</b>	<1500g (n=66)	RM	4M	IET	88%/46%	92%/34%	-
	<1250g (n=47)	INFANIB	12M (corrigido)	IET	-	-	R <sup>2</sup> = 0.71
<b>Prechtl</b>	<37S (n=65)	PC ou QG <85	24M	28-37S IPM 38-42S IPM 43-65S IPM	91%/58% 100%/65% 98%/87%	-	-
	<37S (n=86)	PC	12M	1M 3M	100%/40% 100%/81%	100%/9% 100%/0.3%	r = 0.20 r = 0.47
	<37S (n=209)	RM, EEG, Neuro, MCSIA	5A	36-38S IPM 40-42S IPM 44-46S IPM	86%/96% 83%/94% 92%/97%	-	-

RM – Ressonância magnética; INFANIB – *Infant Neurological International Battery*; PC – Paralisia cerebral; QG – Quociente global de desenvolvimento; EEG – Electroencefalograma; Neuro – Exame neurológico; MCSIA – *McCarthy Scales of Children's Abilities*

	Warning signs				Warning signs
POSTURE	arms & legs extended or very slightly flexed 	legs slightly flexed  For 25-27 weekers only	leg well-flexed but not adducted 	leg well flexed & adducted near abdomen 	abnormal posture: a) opisthotonus b) arm flexed, leg extended 
ARM TRACTION	arms remain straight; no resistance 	arms flex slightly or some resistance felt 	arms flex well till shoulder lifts, then straighten 	arms flex at approx 100° & maintained as shoulder lifts 	flexion of arms <100°; maintained when body lifts up 
LEG TRACTION	legs straight - no resistance 	knees flex slightly or some resistance felt 	knees flex well till bottom lifts up 	knees flex and remain flexed when bottom up 	knee flexion stays when back=bottom up 
HEAD CONTROL (1)	no attempt to raise head 	infant tries: effort better felt than seen 	raises head but drops forward or back 	raises head: remains vertical; it may wobble 	
HEAD CONTROL (2)	no attempt to raise head 	infant tries: effort better felt than seen  For 25-29 weekers only	raises head but drops forward or back 	raises head: remains vertical; it may wobble 	head remains upright or neck extended; cannot be passively flexed 
HEAD LAG	head drops & stays back 	tries to lift head but it drops back 	able to lift head slightly 	lifts head in line with body 	head in front of line of body 
VENTRAL SUSPENSION	back curved, head & limbs hang straight 	back curved, head ↓, limbs slightly flexed 	back slightly curved, limbs flexed 	back straight, head in line with back, limbs flexed 	back straight, head above line of body 
SPONT. MOVEMENT (quality)	only stretches 	stretches and random abrupt movements; some smooth movements 	fluent movements but monotonous 	fluent alternating movements of arms + legs; good variability 	<ul style="list-style-type: none"> <li>cramped synchronised;</li> <li>mouthing</li> <li>jerky or other abnormal movement</li> </ul>
TREMOR		no tremor or tremor only when crying 	tremor only after Moro or occasionally when awake 	frequent tremors when awake 	continuous tremors 
MORO RESPONSE	no response or opening of hands only 	full abduction at shoulder and extension of the arms; no adduction 	full abduction but only delayed or partial adduction 	partial abduction at shoulder and extension of arms followed by smooth adduction 	<ul style="list-style-type: none"> <li>no abduction or adduction</li> <li>only forward extension of arms from the shoulders</li> <li>marked adduction only</li> </ul>
VISUAL ORIENTATION	does not follow/follows briefly to the side but loses stimuli B T 	follows horizontally and vertically; no head turn B T 	follows horizontally and vertically; turns head B T 	follows in a circle B T 	
ABNORMAL SIGNS	Facial Palsy Y N	Abn Eye Movements Y N	Sunset Sign Y N	Fisted hand(s) Y N	Clonus Y N

**Figura 3** – Exame neurológico padronizado de Dubowitz na sua versão de rastreio para RNPT na IET e para RNT. Nas colunas centrais encontra-se o espectro da normalidade (90% dos casos) e nas colunas laterais os sinais de alerta (reproduzido com permissão da referência <sup>43</sup>).



#### 4.2.3 Técnicas de monitorização contínua

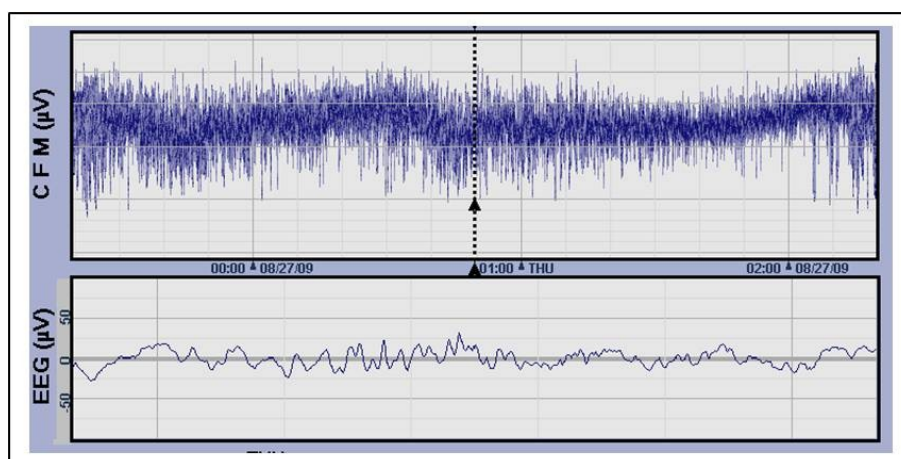
##### ***Electroencefalograma de amplitude integrada (aEEG)***

O aEEG consiste numa ferramenta de monitorização contínua da actividade eléctrica cerebral desenvolvida no final da década de 1960 por Maynard e Prior<sup>44,45</sup> em ambiente de cuidados intensivos de adultos. A sua utilização em cuidados intensivos neonatais só foi reportada duas décadas mais tarde<sup>46</sup> e a sua introdução em Portugal apenas ocorreu neste século.<sup>47,48</sup> Ao contrário do que acontece com o electroencefalograma convencional, o aEEG é de interpretação mais simples, sendo acessível aos Neonatologistas a interpretação dos seus padrões com algum apoio de um consultor em Neuropediatria. Nesta técnica, o sinal EEG (habitualmente de um ou dois canais) é registado de forma contínua e processado no monitor através de filtragem, compressão da amplitude, rectificação e compressão temporal,<sup>44</sup> visualizando-se tipicamente em cada ecrã a actividade ocorrida nas três horas anteriores (Figura 4), sendo fácil navegar para os períodos anteriores, o que permite avaliar de forma expedita a evolução num período longo de tempo. As suas indicações actuais são fundamentalmente a encefalopatia hipoxico-isquémica (EHI) do RN de termo e as convulsões neonatais fora do contexto de EHI.<sup>49</sup>

Os benefícios e as indicações para a monitorização com aEEG em grandes pré-termo sem suspeita de convulsões estão ainda por estabelecer,<sup>50,51</sup> mas vários estudos recentes visaram avaliar o seu papel na abordagem deste grupo de doentes, sobretudo no que diz respeito à determinação do prognóstico neurológico.<sup>51-58</sup> A identificação precoce dos doentes em risco de sequelas continua a ser um desafio e a monitorização contínua do aEEG pode contribuir para a sua identificação e para a prevenção da morbilidade neurológica. Presentemente encontra-se centralizado na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais do Hospital de Santa Maria (UCIN-HSM) um estudo prospectivo multicêntrico nacional que visa contribuir para a avaliação da utilidade da monitorização com aEEG em grandes pré-termo.

Existem, no entanto, vários aspectos que dificultam a sua utilização nos RN prematuros. Este grupo de doentes caracteriza-se por estar sujeito a agressões não apenas pré e perinatais, mas sobretudo a situações patológicas de natureza diversa durante as primeiras semanas de vida, tornando provavelmente necessário registos longitudinais para a detecção de lesão

aguda e determinação prognóstica. O conhecimento existente acerca dos padrões normais para cada IG é ainda escasso.<sup>52,59</sup> O padrão normal varia com a IG e altera-se gradualmente com a idade cronológica por maturação do sistema nervoso central, evoluindo de padrões extremamente descontínuos (semelhantes ao surto-supressão) no RN muito imaturo, para padrões descontínuos de voltagem normal e depois para padrões contínuos, adquirindo por último o ciclo sono-vigília.<sup>52,55,58</sup> Por outro lado, a ocorrência de diversos eventos patológicos característicos da grande prematuridade<sup>50,53,54,60,61</sup>, assim como a utilização de fármacos com efeito depressor no SNC,<sup>62,63</sup> podem alterar a normal maturação do padrão ao longo do tempo, tornando extremamente complexa a interpretação do aEEG.



**Figura 4** – Traçado de aEEG normal num RNT. Na parte superior visualizam-se cerca de 3 horas de aEEG com a margem inferior sempre acima dos 5 $\mu$ V e a margem superior sempre acima dos 10 $\mu$ V e uma oscilação da amplitude de aEEG ao longo do tempo que corresponde a um ciclo de sono-vigília bem estabelecido. Na parte inferior da figura é possível observar um período de cerca de 6 segundos de actividade EEG correspondente à linha vertical colocada sobre o aEEG.

A primeira publicação que descreve de forma consistente o valor prognóstico a longo prazo da monitorização de grandes pré-termo com aEEG data de 2011,<sup>51</sup> e atribui ao aEEG um valor prognóstico superior ao da ecografia cerebral realizada no mesmo grupo de doentes. Neste estudo foram avaliados 247 RNPT com menos de 30 semanas de IG ao nascer. A sensibilidade do padrão de

aEEG para um prognóstico adverso variou entre 73% e 87% e a especificidade variou entre 73% e 97%, conforme a semana de vida em que foi efectuada a monitorização, enquanto a sensibilidade da ecografia cerebral variou entre 66% e 75% e a especificidade variou entre 66% e 87%. O *odds-ratio* do aEEG alterado para um prognóstico adverso aos 3 anos (paralisia cerebral ou QG inferior a 85) foi de 27.7, enquanto o *odds-ratio* da ecografia cerebral alterada foi de 7.4. A evidência de ciclo sono-vigília como garantia de integridade do sistema nervoso central foi evidenciada neste estudo através de um *odds-ratio* de 0.03 para um prognóstico adverso aos 3 anos. A ausência de ciclo sono-vigília às 4 semanas de idade tem uma elevada especificidade para um prognóstico adverso neste grupo de doentes, o que está em linha com o descrito para o RN de termo com encefalopatia neonatal, nos quais a normalização precoce do traçado e a aquisição de ciclo sono-vigília se reveste de grande importância como sinal de integridade neurológica.<sup>64</sup>

Em suma, a aplicação da monitorização com aEEG na prematuridade depara-se com dificuldades devido à complexidade na interpretação dos traçados, com padrões de normalidade diferentes para cada IG que se alteram com a maturação do sistema nervoso central. No entanto, trata-se de um método fácil de executar à cabeceira do doente e não invasivo, afigurando-se útil na determinação do prognóstico neurológico individual. A utilização de classificações predefinidas e de métodos quantitativos de avaliação do aEEG são promissores na interpretação dos traçados neste grupo de doentes.

### ***Espectroscopia de infravermelho próximo (NIRS)***

A monitorização com NIRS consiste na avaliação contínua e não invasiva da oxigenação cerebral a nível tecidual (venoso misto) por comparação da absorção de luz no espectro infravermelho próximo pela hemoglobina oxigenada e desoxigenada. Esta monitorização está recomendada na cirurgia cardíaca em idade pediátrica,<sup>65</sup> mas ainda não é considerada uma metodologia padrão nas UCIN.<sup>66</sup> No entanto, a sua utilidade na avaliação do processo de falência energética secundária e hiperperfusão no RNT com EHI e as suas implicações prognósticas parecem ser prometedoras,<sup>67,68</sup> encontrando-se actualmente em curso na UCIN-HSM um projecto de investigação que pretende contribuir para essa área do conhecimento.<sup>69</sup>

Conceptualmente, a utilização do NIRS em grandes pré-termo pode ter vantagens,<sup>49,66</sup> como a detecção e correcção precoces de hipoperfusão cerebral secundária a hipocapnia, a um baixo débito cardíaco ou a uma persistência do canal arterial (PCA)<sup>70</sup>. Nos RN monitorizados é mais fácil a prevenção de atitudes clínicas fisiologicamente desadequadas, tais como a correcção de hipotensão arterial ou de anemia quando se verifica uma perfusão e oxigenação cerebral apropriadas. Sabe-se que algumas dessas atitudes terapêuticas se podem associar a consequências nefastas, tais como a hemorragia peri-intraventricular (HPIV),<sup>71-73</sup> pelo que devem ser aplicadas exclusivamente quando são fisiologicamente necessárias. Na ausência de uma monitorização de base fisiológica como o NIRS, torna-se muito difícil reconhecer os desequilíbrios fisiológicos que carecem em absoluto de correcção, sendo as decisões tomadas de acordo com a informação obtida através de aspectos clínicos e de monitorização cardiorrespiratória convencionais, cuja correlação fisiológica é muitas vezes imperfeita.

No entanto, a utilização generalizada da monitorização com NIRS em grandes pré-termo deve ser, segundo alguns autores, sujeita a um ensaio clínico aleatorizado que avalie um desfecho combinado de morte ou sequelas no neurodesenvolvimento, uma vez que não está isento de riscos (desconforto e modificação de atitudes terapêuticas convencionais, por exemplo) e comporta custos significativos.<sup>66</sup> Encontra-se em fase de recrutamento um estudo multicêntrico internacional (*SafeBoosC*), que pretende avaliar 166 grandes pré-termo com o objectivo de avaliar se a utilização do NIRS permite estabilizar a oxigenação cerebral durante as primeiras 72 horas de vida e implementar normas de orientação clínica específicas para o tratamento dos RN monitorizados.<sup>74</sup>

#### 4.2.4 Imagiologia do sistema nervoso central

##### ***Ecografia cerebral transfontanelar***

A ecografia cerebral tem sido utilizada nos cuidados neonatais desde a década de 1970.<sup>75</sup> Apesar de ser uma técnica imagiológica, o facto de a sua realização ser indissociável do contexto clínico levou à progressiva transferência da competência na sua realização do âmbito da Neurorradiologia para a Neonatologia. Numa fase inicial, a ecografia cerebral foi realizada em Portugal

sobretudo pelos neurorradiologistas, mas na década de 1980 alguns neonatologistas sentiram a necessidade de aprender a técnica, que posteriormente ensinaram aos colegas mais novos, sendo pouco frequente no momento actual a sua realização por neurorradiologistas. Por outro lado, existe um esforço da comunidade neonatal para que todos os neonatologistas em formação tenham formação básica em ecografia cerebral, bem como pela intenção de o tornar obrigatório no currículo da sub-especialidade em Neonatologia.

A ecografia cerebral constitui uma metodologia de diagnóstico essencial numa UCIN, uma vez que é segura, relativamente acessível e aplicável à cabeceira do doente com perturbação diminuta do seu bem-estar. Pode ser realizada de forma seriada e permite detectar patologia congénita ou adquirida, pré-natal ou pós-natal. A sua realização precoce, preferencialmente na admissão do grande pré-termo, é importante para fornecer dados relativos a determinadas patologias, tais como a HPIV<sup>76</sup> e a LPVQ.<sup>77,78</sup> Também tem utilidade na confirmação da IG, especialmente em casos de grandes pré-termo cuja IG é incerta.<sup>79-84</sup> Sabendo-se que a importância clínica e epidemiológica do conhecimento da IG é muito superior ao conhecimento do peso, e face à dificuldade prática e baixa precisão das escalas clínicas para determinação da IG,<sup>85,86</sup> a ecografia cerebral pode vir a tornar-se uma ferramenta importante para a definição mais precisa da IG em todos os casos em que esta é desconhecida.

A ecografia cerebral no grande pré-termo deve ser efectuada dentro de protocolos locais de cada UCIN, que devem estar de acordo com o recomendado na literatura internacional e pelo consenso nacional publicado em 2004 e actualizado em 2010.<sup>87</sup> Assim, a primeira ecografia deverá ser realizada nas primeiras 72 horas (preferencialmente nas primeiras 24 horas) e depois no final da primeira e da segunda semana, seguindo-se ecografias semanais no caso de existir patologia evolutiva (como a HPIV) ou quinzenais, na ausência de patologia evolutiva. Um estudo ecográfico deve ser sempre realizado na IET (40-44 semanas de IPM) e eventualmente mais tarde se existir patologia evolutiva ou suspeita de atrofia cerebral significativa. Com um protocolo desta natureza é possível antecipar, apenas com recurso a ecografia cerebral, cerca de 92% dos casos de paralisia cerebral no grande pré-termo.<sup>20</sup> Por outro lado, a utilização de protocolos de ecografia cerebral muito restritivos, com apenas duas ecografias recomendadas (segunda semana e 36-

40 semanas IPM) para o grande pré-termo,<sup>21</sup> levará certamente a uma capacidade de antecipação de sequelas menor, uma vez que poderá não identificar algumas lesões, tais como a HPIV grau 1-2 ou a LPVQ discreta, em que os quistos acabam por ser incorporados nos ventrículos.<sup>20</sup>

A utilização do Doppler para avaliação de velocidades e índices no RNPT não faz parte da prática clínica habitual, existindo apenas relatos pontuais da sua utilidade na monitorização da repercussão hemodinâmica da anemia da prematuridade.<sup>88,89</sup> Dada a quase ausência de dados que revelem utilidade na literatura e dado que se trata de uma medição que, embora possa ser facilmente repetida, reflecte a realidade hemodinâmica num determinado ponto do tempo, poderá ver a sua utilidade potencial ultrapassada por técnicas de monitorização contínua como o NIRS.<sup>65,66,71,90,91</sup>

### Ecografia cerebral normal

Uma ecografia cerebral sempre normal ao longo do internamento e na IET não implica a impossibilidade da existência de sequelas significativas, mas esse contexto torna-as muito improváveis, sendo a incidência de paralisia cerebral nestes RN entre 4 e 8%, variando com as séries e com a IG.<sup>28,93</sup> Este é o cenário mais frequente no grande pré-termo quando consideradas todas as IG (66%), mas varia entre 0% às 23-24 semanas até 72% às 32 semanas (Tabela 3).<sup>92</sup>

**Tabela 3** – Incidência de lesões cerebrais num estudo populacional em 1997 (Adaptado da referência <sup>92</sup>)

	<25	25	26	27	28	29	30	31	32	Total
<b>Número</b>	30	87	137	207	275	263	403	527	738	2667
<b>Lesão <i>major</i> SBPV <sup>a</sup></b>	27%	20%	25%	17%	12%	9%	6%	4%	3%	8%
<b>LPVQ</b>	13%	6%	9%	11%	7%	7%	4%	4%	2%	5%
<b>LPVNQ <sup>b</sup></b>	10%	18%	12%	11%	13%	9%	7%	8%	4%	8%
<b>Dilatação ventricular <sup>c</sup></b>	0%	2%	4%	6%	7%	6%	4%	4%	5%	5%
<b>HPIV de grau 3</b>	23%	13%	11%	11%	4%	3%	1%	2%	1%	3%
<b>Enfarte hemorrágico</b>	13%	14%	17%	8%	6%	2%	1%	0%	0%	3%
<b>HPIV de grau 1/2</b>	40%	38%	29%	24%	27%	21%	22%	14%	13%	20%
<b>Sem lesões <i>major</i> <sup>d</sup></b>	40%	47%	50%	56%	65%	73%	82%	82%	85%	86%
<b>Sem lesões</b>	0%	9%	21%	32%	38%	52%	60%	68%	72%	66%

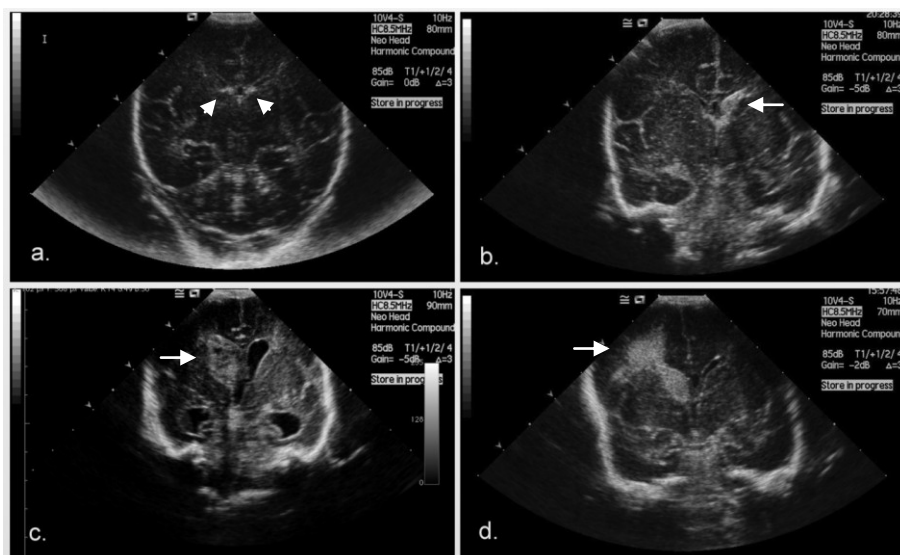
<sup>a</sup> Considerados indivíduos com HPIV 4 ou LPVQ; <sup>b</sup> Considerada hiperecogenicidade persistente por mais de 14 dias sem a evolução para doença quística; <sup>c</sup> Dilatação ventricular isolada, na ausência de HPIV antecedente; <sup>d</sup> Ausência de HPIV de grau 3, enfarte hemorrágico ou LPVQ.

### Hemorragia peri-intraventricular

A HPIV (Figura 5) continua a ser particularmente prevalente no grande pré-termo, estando presente em cerca de 20% dos sobreviventes, sendo especialmente prevalente nos nascidos com menos de 26 semanas (40%).<sup>94</sup> No entanto, o espectro de gravidade da HPIV é muito amplo. Existem várias classificações, estando na actualidade mais em uso a classificação de Volpe,<sup>95</sup> que classifica a HPIV consoante o grau de preenchimento ventricular por sangue num plano parasagital: 1) Hemorragia da matriz germinativa ou hemorragia intraventricular mínima, ocupando menos de 10% da área ventricular; 2) Hemorragia intraventricular ocupando 10-50% da área ventricular; 3) Hemorragia intraventricular ocupando mais de 50% da área ventricular. A presença de hemorragia parenquimatosa pode ocorrer em associação a qualquer grau de HPIV e é registado em notação separada, tal como acontece com a dilatação ventricular pós-hemorrágica.

O risco neurológico nas HPIV de menor gravidade (graus 1 e 2 sem envolvimento parenquimatoso) é relativamente sobreponível ao da ecografia normal, com um risco de paralisia cerebral de 7 a 8.<sup>28</sup> Este facto pode ser explicável fisiopatologicamente pela ausência de implicações funcionais motoras da hemorragia na matriz germinativa ou da presença de sangue intraventricular, desde que não evolua para dilatação ventricular pós-hemorrágica (DVPH). No entanto, alguns grupos alertam para riscos acrescidos de outras implicações no neurodesenvolvimento, designadamente nos aspectos cognitivos, com uma redução do QG (74 vs. 79;  $p<0.01$ ) e maior risco de QG<70 (45% vs. 25%; OR= 2.0;  $p<0.01$ ).<sup>96</sup> Estas diferenças podem ser explicadas através de efeitos fisiopatológicos a nível celular, pelo papel da matriz germinativa como fonte de diversas linhas celulares neuronais e da micróglia, como glioblastos (precursores dos oligodendrocitos, que participam na mielinização), precursores dos astrócitos (necessários ao desenvolvimento cortical do terceiro trimestre) e neurónios da sub-placa, população transitória fundamental na organização neuronal fetal.<sup>97</sup>

A HPIV de grau 3 (Figura 5c) associa-se habitualmente a dilatação ventricular aguda pela quantidade significativa de sangue que ocupa mais de metade do ventrículo. Por si só não implica necessariamente a evolução para DVPH, mas aumenta o seu risco, e, mesmo na ausência desta evolução, o risco de paralisia cerebral é superior à HPIV de grau 1 ou 2, cifrando-se em valores de 12-28%, conforme as séries.<sup>98</sup>



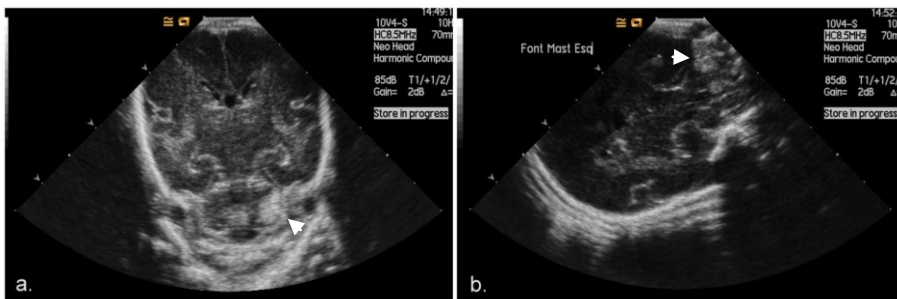
**Figura 5** – Hemorragia peri-intraventricular: a) Hemorragia limitada à matriz germinativa bilateralmente (cabecinhas de seta); b) Hemorragia intraventricular à esquerda sem dilatação ventricular (seta); c) Hemorragia intraventricular à direita com dilatação ventricular bilateral e coágulo ocupando toda a área do ventrículo lateral (seta); d) Enfarte hemorrágico peri-ventricular à direita (seta) (imagens do autor).

### Hemorragia do cerebelo

A hemorragia do cerebelo (Figura 6) associa-se com frequência à HPIV, mas só recentemente, e com recurso à utilização sistemática de janelas acústicas acessórias,<sup>99,100</sup> é que a sua importância foi reconhecida, estando reportadas incidências de hemorragia do cerebelo reconhecida por ecografia cerebral no grande pré-termo que variam entre 1.3% e 9%.<sup>101,102</sup> A hemorragia do cerebelo habitualmente acompanha uma HPIV, pelo que o seu significado prognóstico depende habitualmente da gravidade da lesão supratentorial. No entanto, quando estudados exclusivamente casos de hemorragia isolada do cerebelo



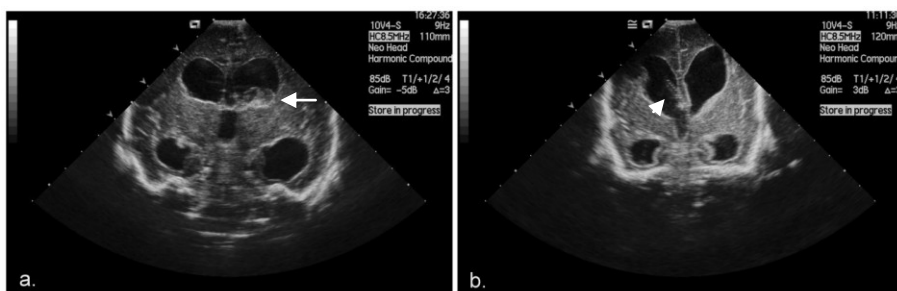
detectada ecograficamente, verificou-se uma incidência elevada no terceiro ano de vida de alterações motoras (48%), linguagem expressiva (42%), cognição (40%) e rastreio do autismo positivo (37%).<sup>103</sup>



**Figura 6** – Hemorragia do hemisfério cerebeloso esquerdo (cabeças de seta) detectável por ecografia através da fontanela anterior (a) e mastóide (b) (imagens do autor).

#### Dilatação ventricular pós-hemorrágica

A DVPH (Figura 7) é uma consequência temível da presença de sangue intraventricular. Na sua gênese está fundamentalmente a interferência do sangue com a absorção do liquor, devido à obstrução das vilosidades aracnoideais.<sup>104</sup> A produção do liquor mantém-se relativamente constante e a acumulação progressiva vai provocar compressão da substância branca periventricular (SBPV),<sup>94,105</sup> o que pode ocorrer em tempo e intensidade variáveis, obrigando a monitorização ecográfica para determinação do momento atempado para intervenção.<sup>104,106,107</sup>



**Figura 7** – Dilatação ventricular pós-hemorrágica: a) Antes da colocação de reservatório ventricular, ainda sendo observáveis alguns coágulos em reabsorção (seta), balonização dos ventrículos e sinais de ventriculite secundária à presença de sangue intraventricular; b) Após colocação de reservatório ventricular no ventrículo lateral direito (cabeça de seta) (imagens do autor).

A presença de DVPH aumenta significativamente o risco de sequelas, sobretudo quando tem gravidade suficiente para requerer a colocação de reservatório ventricular ou de sistema de derivação ventriculoperitoneal (SDVP), o que ocorre em cerca de 30-40% dos casos, sendo que cerca de 60% dos RN em que é colocado um reservatório ventricular vêm a necessitar de um SDVP.<sup>105,108</sup> A evolução para DVPH e, principalmente, a evolução para uma hidrocefalia que justifique a colocação de reservatório ventricular, implica uma gravidade clínica que se traduz num agravamento muito significativo do prognóstico neurológico (queda de 7 e 21 pontos, respectivamente, no QG).<sup>108</sup> Torna-se urgente a definição de estratégias para melhorar a intervenção terapêutica na DVPH, o que será discutido na secção 7.2 desta dissertação.

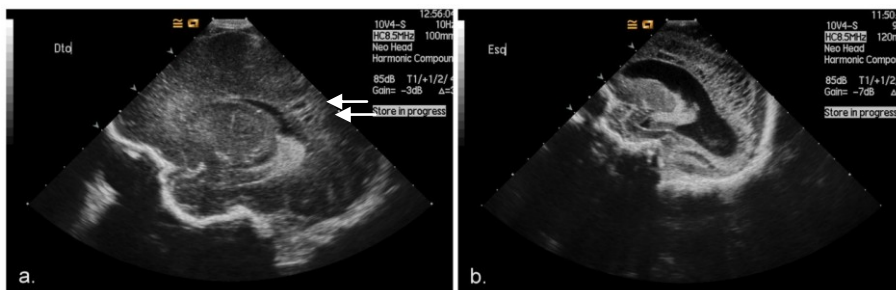
### Lesões da substância branca

As lesões ecográficas inequívocas da substância branca peri-ventricular, como o enfarte hemorrágico peri-ventricular e a leucomalácia peri-ventricular quística (LPVQ), são as que acarretam um maior risco de paralisia cerebral. Esse risco varia com a natureza da lesão e com a sua localização em relação com o potencial envolvimento da via piramidal, sendo em alguns casos necessário recorrer à RM para esclarecer a localização precisa das lesões em relação a essa área crítica do cérebro.

O enfarte hemorrágico peri-ventricular (Figura 5d), outrora classificado como hemorragia intraventricular de grau 4 na classificação de Papile,<sup>109</sup> actualmente é registado em notação separada.<sup>95</sup> A razão para a mudança de classificação prende-se com razões fisiopatológicas e clínicas, uma vez que o enfarte hemorrágico se pode associar a qualquer grau de HPV, já que na sua génese está a obstrução à drenagem venosa por compressão da veia terminal que atravessa a matriz germinativa.<sup>110</sup> Esta lesão aguda habitualmente ocorre nos primeiros dias de vida e evolui para cavitação, que pode ter dimensão e localização variável, muitas vezes comunicando com o ventrículo lateral. Sendo geralmente unilateral, evolui em cerca de 50% dos casos para paralisia cerebral espástica unilateral de gravidade variável,<sup>20</sup> o que depende, como já foi referido, do grau de envolvimento da via piramidal. O facto da ecografia cerebral não ser suficientemente precisa no estabelecimento desta localização resulta em resultados contraditórios entre estudos ecográficos que procuraram estabelecer uma relação entre a localização ecográfica e o

prognóstico<sup>111,112</sup>. Assim sendo, é relativamente consensual que todos os casos de enfarte hemorrágico periventricular têm indicação formal para a realização de RM na IET, com o objectivo de melhor definir a localização e avaliar a mielinização do braço posterior da cápsula interna<sup>113</sup> que, quando alterado, pode reflectir um processo de degenerescência *walleriana* e associar-se à ocorrência de uma sequela motora provavelmente significativa.

A lesão cerebral mais devastadora no grande pré-termo, felizmente pouco frequente no momento actual (menos de 5%), é a LPVQ, que é uma lesão hipoxico-isquémica simétrica da substância branca, associada a vários factores de risco, que podem ser pré-natais (restrição do crescimento fetal, corioamnionite, ausência de indução maturativa), perinatais (descolamento da placenta, sinais de hipoxia fetal no cardiotocograma, índice de Apgar baixo e acidose do sangue do cordão) e pós-natais (sépsis, NEC, PCA, doença pulmonar crónica e hipocapnia).<sup>114,115</sup> Existem graus variáveis de LPVQ conforme a sua localização e extensão.<sup>78</sup> Mesmo quando se localiza exclusivamente na região frontoparietal (grau 2) acarreta um risco de paralisia cerebral de 59% e quando é mais extensa (grau 3 ou 4) (Figura 8), acarreta um risco de paralisia cerebral superior a 90%.<sup>20</sup> Nos casos mais graves é fácil estabelecer um prognóstico com base na ecografia, mas em casos moderados será recomendável a realização de RM para melhor definição do prognóstico.

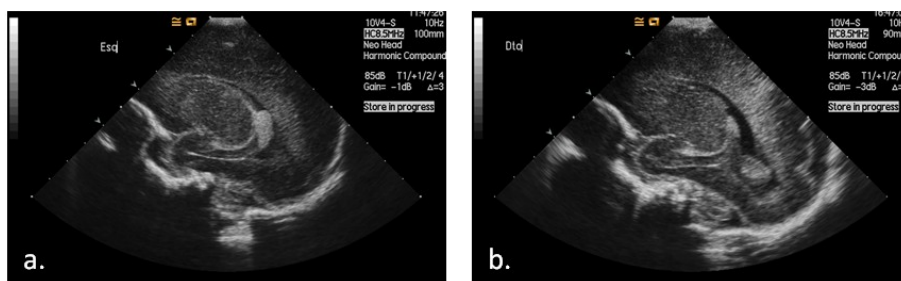


**Figura 8** – Graus mais graves de leucomalácia periventricular: a) Grau 3 – quistos envolvendo a região do trígono (setas); b) Grau 4 – leucomalácia generalizada envolvendo as regiões periventricular e subcortical (imagens do autor).

A lesão isquémica da substância branca peri-ventricular sem evolução para doença quística tem duas traduções ecográficas distintas: a persistência de hiperecogenicidade peri-ventricular significativa, habitualmente detectada

precocemente, e a diminuição do volume da substância branca, habitualmente detectável perto do termo.

A persistência de hiperecogenicidade peri-ventricular significativa (Figura 9), também designada por alguns autores como leucomalácia periventricular não quística (LPVNQ) ou de leucomalácia periventricular de grau 1 na classificação de Linda de Vries,<sup>78</sup> tem sido considerada por alguns como elemento valorizável na determinação do prognóstico,<sup>116-121</sup> mas contestada por outros.<sup>122,123</sup>



**Figura 9** – Diferentes intensidades da hiperecogenicidade periventricular: a) Não significativa, com intensidade inequivocamente inferior ao plexo coroídeo adjacente; b) Significativa, com intensidade igual a superior ao plexo coroídeo adjacente (imagens do autor).

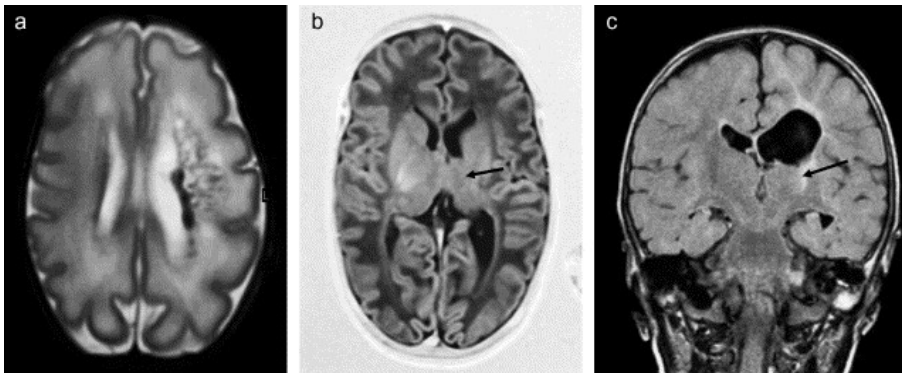
O diagnóstico de LPVNQ faz-se habitualmente quando uma hiperecogenicidade da SBPV pelo menos comparável ao plexo coroídeo adjacente persiste por mais de 7 ou 14 dias, consoante os autores. Esta variação nos critérios de valorização tem consequências no cálculo da incidência e no valor prognóstico. A utilização da fontanela posterior,<sup>99</sup> que é de grande utilidade no diagnóstico da HPIV,<sup>100</sup> pode igualmente contribuir para a valorização da ecogenicidade periventricular, uma vez que a utilização de abordagens perpendiculares entre si pode neutralizar o efeito de hiperecogenicidade dado pela insonação de feixes nervosos perpendiculares,<sup>124</sup> uma vez que esse efeito apenas se verificará numa das abordagens. Na tentativa de quantificar a intensidade da hiperecogenicidade foram descritas metodologias computadorizadas, que são complexas, mas parecem aumentar a sensibilidade e especificidade na valorização da LPVNQ.<sup>125,126</sup> A incidência descrita num estudo populacional francês para

hiperecogenicidade persistente por mais de 14 dias ronda os 7.5%,<sup>28</sup> e o risco de paralisia cerebral nesses RN foi de 17%.

A diminuição de volume da substância branca não pode ser medida directamente com recurso à ecografia, mas pode ser observada indirectamente através da constatação de uma ventriculomegalia “passiva” na IET e/ou de um alargamento do espaço extracerebral (EEC). Na ausência de lesões focais o risco destes RN é sobretudo de défice cognitivo, quer na idade pré-escolar,<sup>127</sup> quer na idade escolar, embora tenha sido descrito um risco baixo de défice cognitivo na idade escolar para a ventriculomegalia na ausência de HPIV antecedente, sendo os grandes pré-termo com ventriculomegalia na IET sem HPIV comparáveis aos grandes pré-termo sem lesões ecográficas.<sup>128</sup> A constatação ecográfica de diminuição de volume da substância branca tem sido feita sobretudo de forma qualitativa,<sup>127</sup> mas não de forma quantitativa, uma vez que as técnicas de ecografia tridimensional<sup>129</sup> ainda não se encontram facilmente disponíveis. O principal contributo da presente dissertação é a definição de um modelo quantitativo que permita estimar, com recurso à ecografia bidimensional, o volume cerebral estimado do grande pré-termo e compara-lo com o volume estimado do RNT.

### ***Ressonância magnética***

Algumas alterações ecográficas justificam plenamente a realização de uma RM para melhor caracterização e avaliação prognóstica, especialmente nos casos em que as lesões são mais localizadas e não pode ser estabelecido um prognóstico preciso na ausência de uma melhor localização das lesões (por exemplo no enfarte hemorrágico ou nos casos de LPVQ mais localizada), sendo a informação dada pela mielinização do braço posterior da cápsula interna fundamental para o estabelecimento do prognóstico motor (Figura 10).<sup>98,113,130,131</sup>

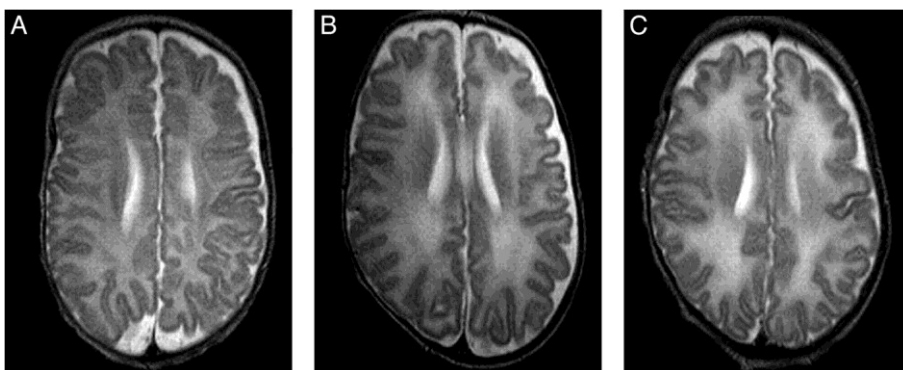


**Figura 10** – Enfarte hemorrágico periventricular à esquerda. a) Imagem axial T2 mostrando HPIV residual e alteração de sinal periventricular consistente com enfarte. b) Imagem axial T1 a nível dos núcleos cinzentos da base mostrando ausência do sinal normal do braço posterior na cápsula interna à esquerda (seta). c) Imagem FLAIR coronal mostrando gliose na linha da cápsula interna (seta), dilatação ventricular e alteração de sinal na zona do enfarte (reproduzido com permissão da referência <sup>131</sup>).

Os grandes pré-termo com outro tipo de lesões ecográficas de significado ainda mais incerto, como é o caso da LPVNQ, poderiam ser bons candidatos à realização de RM, já que o diagnóstico ecográfico de LPVNQ acarreta, como já foi descrito, um certo grau de subjectividade e uma baixa fiabilidade inter-observador. Infelizmente a RM não parece ajudar muito na discriminação dos RN que virão a desenvolver paralisia cerebral<sup>98</sup> (que habitualmente é ligeira nestes casos) ou alterações cognitivas.

Por outro lado, o diagnóstico de lesão difusa da substância branca em RM (DEHSI – *Diffuse Excessive High Signal Intensity*) (Figura 11), de significado incerto mas provavelmente relacionado com edema vasogénico, lesão dos oligodendrocitos ou diminuição do diâmetro axonal, não parece acarretar qualquer significado prognóstico motor ou cognitivo,<sup>132-134</sup> apesar de se ter considerado uma ferramenta promissora quando foi descrita há mais de 10 anos.<sup>23,135</sup>

Na mesma linha estão as lesões hemorrágicas do cerebelo apenas detectáveis por RM<sup>136</sup> que, ao contrário do que acontece com as lesões diagnosticáveis por ecografia, parecem não ter um significado prognóstico inequívoco.

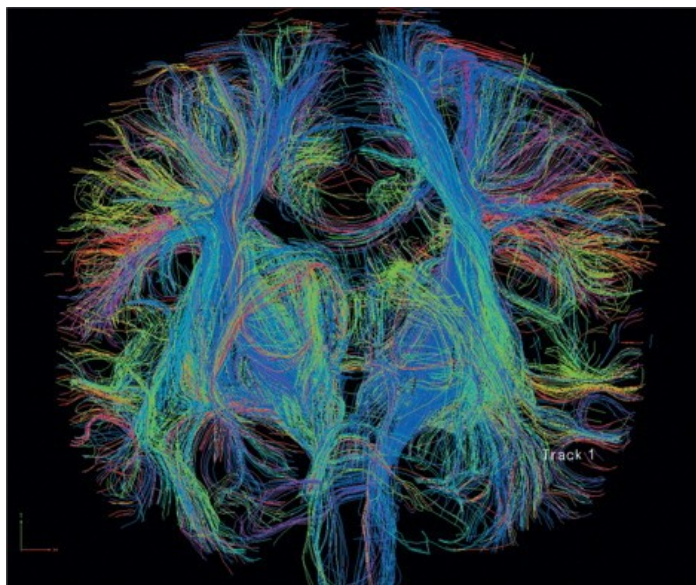


**Figura 11** – Classificação da DEHSI (*Diffuse Excessive High Signal Intensity*). Imagens T2 de grande pré-termo na IET. a) Ausência de DEHSI; b) DEHSI presente, mas sobretudo periventricular; c) DEHSI severa com aumento da intensidade do sinal até à substância branca subcortical (reproduzido com permissão da referência <sup>23</sup>).

A utilização de técnicas avançadas de RM que permitem quantificar lesão da substância branca, avaliar volumes globais ou regionais do cérebro, assim como técnicas que permitem estudar as vias neuronais ou a complexidade do córtex são campos de activa investigação neste momento e que podem ajudar a compreender os mecanismos subjacentes às consequências das lesões cerebrais do grande pré-termo, assim como trazer informação adicional quanto ao prognóstico neurológico.<sup>137</sup>

O cálculo do coeficiente de difusão aparente na técnica de difusão evidenciou valores aumentados em grandes pré-termo com DEHSI que eram similares aos com LPVQ.<sup>138</sup> Outras técnicas quantitativas, como o tensor-difusão, também mostram que alterações da anisotropia fraccional no braço posterior da cápsula interna permitem identificar os grandes pré-termo em maior risco de sequelas.<sup>139</sup>

A tractografia (Figura 12) permite avaliar a estrutura da substância branca e estudar consequências de lesões focais em locais distantes, mas funcionalmente relacionados com as regiões lesadas, por exemplo a observação de uma diminuição da anisotropia relativa no braço posterior da cápsula interna em lesões com envolvimento da área motora.<sup>137,140</sup>



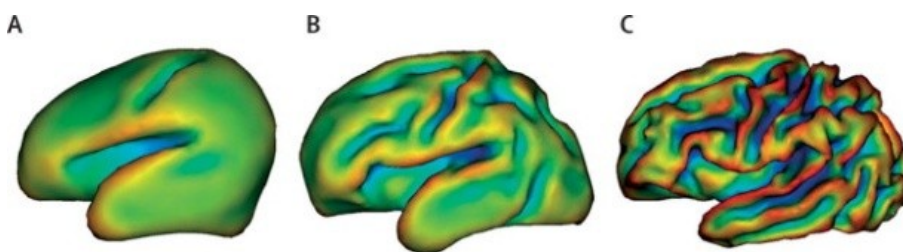
**Figura 12** – Rede de conexões estruturais do cérebro de um recém-nascido, estabelecida pela técnica de tensor-difusão (reproduzido com permissão da referência <sup>137</sup>).

Através da aplicação da técnica de morfometria baseada na deformação é possível avaliar os volumes de estruturas como os tálamos e os núcleos lenticulares, tendo sido demonstrada uma diminuição desses volumes em grandes pré-termo com lesão difusa da substância branca definida por alteração do valor do coeficiente de difusão aparente, mesmo na ausência de lesão estrutural.<sup>141</sup>

Técnicas de pós-processamento tridimensional para cálculo de volumes cerebrais globais e volume de liquor demonstraram uma diferença muito significativa no volume cerebral e no volume de liquor entre grandes pré-termo na IET e um grupo de controlo composto por RNT.<sup>142</sup>

A avaliação da complexidade cortical tem também sido descrita como de potencial utilidade, sendo possível avaliar *in vivo* o desenvolvimento das circunvoluções cerebrais, assim como detectar o atraso do processo de giração nos grandes pré-termo com patologia da substância branca (Figura 13).<sup>143</sup>





**Figura 13** – Avaliação da superfície cortical por RM às 26 (A), 29 (B) e 36 semanas (C) (reproduzido com permissão a partir da referência <sup>137</sup>)

Um pequeno número de grupos europeus e norte-americanos realiza, quase exclusivamente no contexto de projectos de investigação clínica, RM a todos os grandes pré-termo nascidos antes das 28 ou das 30 semanas, geralmente perto da alta ou na IET, e são ainda mais escassos os que o fazem de forma seriada ao longo do período neonatal,<sup>23</sup> o que requer recursos, experiência e organização. O *ex-libris* desta abordagem é conseguido, por exemplo, no Hammersmith Hospital, no qual existe presentemente um aparelho de RM 3 Tesla na UCIN e totalmente configurado para a RM neonatal (Figura 14). A indicação para RM na IET a todos os grandes pré-termo com uma finalidade prognóstica é defendida por uns,<sup>144</sup> mas refutada por outros.<sup>20,145</sup> A diversidade de achados em RM com significado prognóstico incerto, aliada aos custos elevados, riscos associados à sedação<sup>146–150</sup> (muitas vezes necessária) e à indisponibilidade de RM em algumas unidades concorrem para uma não recomendação da RM universal a todos os grandes pré-termo<sup>145,151,152</sup>. Também não pode ser esquecido o impacto que a informação obtida pode ter nos pais, em especial quando a RM fornece um diagnóstico inesperado e com significado incerto.<sup>151,152</sup>

Na sequência de todos os argumentos descritos, e no momento actual do conhecimento, a realização de RM deve ter um propósito bem definido, que deverá ser explicado claramente aos pais, que devem dar o seu livre consentimento. Por outro lado, deve ser reforçado o investimento na maximização da informação que pode ser obtida por ecografia cerebral, o que pode ser obtido explorando pelo menos 3 vertentes:

- 1) A formação adequada de todos os Neonatologistas na realização de ecografia cerebral com qualidade, incluindo pelas janelas acústicas complementares;

- 2) A adopção de protocolos ecográficos que evitem a perda de informação importante;
- 3) A realização de projectos de investigação que contribuam para maximizar a informação obtida.

As duas primeiras vertentes têm sido alvo de implementação a nível nacional em Portugal por intervenção de um grupo de trabalho específico da Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria, ao qual tenho a oportunidade de pertencer desde a sua criação. Para a terceira vertente contribuirão os resultados incluídos nesta tese.



**Figura 14** – Aparelho de RM 3T existente na UCIN do Hammersmith Hospital, exclusivamente dedicada à realização de exames a RN (imagem gentilmente cedida pelas Doutoradas Serena Counsell e Frances Cowan).

# 5. Objectivos e plano de trabalho

---

## 5.1 Objectivos

Esta tese tem como pressuposto geral a hipótese de ser possível identificar no grande pré-termo, com recurso à ecografia cerebral e utilizando critérios morfométricos, eventuais diferenças no crescimento cerebral em geral e do cerebelo em particular, em relação aos RN de termo.

O interesse prático que poderá advir deste trabalho prende-se essencialmente com a optimização da informação prognóstica dos RN prematuros que, por terem sucessivamente exames ecográficos considerados normais ao longo do seu internamento, são considerados de baixo risco.

Foi discutido anteriormente o risco real de sequelas destes RN, assim como a impraticabilidade de lhes oferecer o *gold standard* em imagiologia cerebral, que presentemente continua a ser a RM. Este método de imagem, no momento actual e no futuro próximo, previsivelmente apenas continuará a ser disponibilizado a doentes muito seleccionados, i.e., aqueles em que se torna necessário esclarecer melhor detalhes anátomo-fisiológicos relacionados com a localização de lesões cerebrais significativas diagnosticadas por ecografia cerebral.

Postula-se que os grandes pré-termo sem lesões cerebrais ecograficamente detectáveis, mas com critérios morfométricos sugestivos de menor crescimento cerebral, possam constituir um grupo de risco acrescido e que a sua identificação mereça o estudo complementar por RM na IET.

Na persecução do objectivo geral da tese foram abordados diversos aspectos particulares que constituíram quatro objectivos específicos desta dissertação:

- 1) Numa primeira abordagem, foi procurada a identificação de eventuais diferenças entre os grandes pré-termo na IET e o grupo de controlo em

relação às dimensões cranianas e cerebrais através da criação de um modelo tridimensional ecográfico que permitisse estimar o volume craniano e cerebral nos dois grupos;

- 2) A avaliação da relevância do diagnóstico ecográfico de LPVNQ do grande pré-termo durante o período neonatal através da verificação das fiabilidades intra e inter-observador e da tradução deste diagnóstico num eventual menor volume cerebral estimado na IET;
- 3) A comparação das dimensões do cerebelo entre os grandes pré-termo na IET e o grupo de controlo, procurando verificar a hipótese de haver uma relativa conservação das dimensões do cerebelo até à IET, previamente descrita na literatura, sobretudo baseada em estudos com RM;
- 4) Foi ainda testada a contribuição da ecografia cerebral para a determinação da IG através de medições do cerebelo na primeira semana de vida, confrontando várias abordagens previamente descritas na literatura mas que não são utilizadas na prática clínica de forma generalizada. De facto, o conhecimento da IG de um grande prematuro, por vezes mal identificada por vigilância inadequada da gestação, é muito mais importante do que o peso ao nascer, numa perspectiva de relevância epidemiológica e prognóstica.

## **5.2 Plano de trabalho**

Após a submissão do projecto à Comissão de Ética do HSM-CHLN / Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa e aprovação pelo Conselho de Administração do HSM-CHLN, foi recrutada, com consentimento informado dos pais, uma coorte de grandes pré-termo sem patologia neurológica significativa, nascida e tratada no HSM durante um período de 28 meses (entre Maio de 2008 e Agosto de 2010), bem como um grupo de RN de termo saudáveis nascidos no mesmo período.

O grupo de grandes pré-termo foi avaliado ecograficamente, de acordo com o protocolo de seguimento ecográfico em vigor na UCIN, na primeira e segunda semanas de vida e depois com uma periodicidade aproximadamente mensal

até à IET. O grupo de controlo foi avaliado entre o terceiro e o oitavo dia de vida especificamente para o estudo, após obtenção de consentimento informado. Evitou-se deliberadamente estudar estes RN nas primeiras 48 horas de vida de forma a minimizar o risco de interferência da moldagem craniana nos resultados. Dada a natureza sequencial da coorte, esta foi de natureza multiétnica, reflectindo a população à qual o hospital presta assistência.

Mais de 95% dos exames ecográficos foram efectuados pelo investigador principal, sendo as imagens sempre guardadas digitalmente e transferidas para a estação de trabalho equipada com a aplicação *Image-Arena*®, na qual a totalidade das medições foi efectuada pelo investigador principal, de acordo com critérios morfométricos previamente descritos na literatura na sua maioria, sendo necessário recorrer à descrição de novas medições em situações pontuais. A fiabilidade de todas as medições foi verificada com recurso a repetição de parte das medições pelo investigador principal (fiabilidade intra-observador) e através da colaboração de outros investigadores (fiabilidade inter-observador).

Os dados clínicos relevantes dos RN foram colhidos prospectivamente em formulários especificamente elaborados para o efeito, sendo esses dados posteriormente anonimizados quando inscritos nas bases de dados informáticas.

Todos os dados, clínicos e ecográficos, constantes da base de dados foram analisados pelo investigador com recurso sobretudo à aplicação informática IBM SPSS® (Versão 19.0) e com o apoio da consultoria estatística da empresa *Eurotrials*.

Este projecto foi parcialmente financiado pela Bolsa de Investigação do Departamento da Criança e da Família do CHLN-HSM concedida em 2009.



## 6. Contributos da ecografia cerebral para a avaliação do crescimento cerebral no grande pré-termo

---

Esta dissertação baseia-se em quatro contributos originais para o conhecimento nesta área científica, três dos quais já publicados ou aceites para publicação como artigo integral em revistas internacionais indexadas e um dos quais submetido para publicação.

Optou-se pela tradução portuguesa dos artigos originais escritos em inglês, que serão apresentados em seguida como subcapítulos de 6.1 a 6.4, sendo seguidamente enumeradas as respectivas referências bibliográficas enunciadas de seguida.

André M. Graça, Kátia Cardoso, João Costa, Frances Cowan

**Cerebral volume at term age: comparison between preterm and term-born infants using cranial ultrasound**

*Early Hum Dev* 2013; 89(9): 643-8.

André M. Graça, Kátia Cardoso, João Costa, Carlos Moniz

**Diagnóstico ecográfico de leucomalácia peri-ventricular não quística não prediz um menor crescimento cerebral do grande prematuro**

Artigo completo submetido para publicação na revista *Neonatology*.

André M. Graça, Ana Filipa Geraldo, Kátia Cardoso, Frances Cowan

**The preterm cerebellum at term age: ultrasound measurements are not different from infants born at term.**

*Pediatr Res* 2013 (doi:10.1038/pr.2013.154).

André M. Graça, Kátia Cardoso, João Costa, Frances Cowan

**Assessment of gestational age using cerebellar measurements at cranial ultrasound: what is the best approach?**

*Early Hum Dev* 2013; 89: 1-5.



## 6.1 Modelo tridimensional para estimar o volume cerebral na idade equivalente ao termo

---

Baseado no artigo científico original:

André M. Graça. Kátia Cardoso, João Costa, Frances Cowan

**Cerebral volume at term age: comparison between preterm and term-born infants using cranial ultrasound**

*Early Hum Dev* 2013; 89(9): 643-8.

### 6.1.1 Introdução e objectivos

Os RN pré-termo têm um risco significativo de sequelas no seu neurodesenvolvimento. Este risco aumenta com a menor IG ao nascer,<sup>153</sup> sendo particularmente relevante nos grandes pré-termo, designação adoptada internacionalmente para designar RN nascidos até às 32 semanas. As lesões focais identificáveis na ecografia cerebral transfontanelar são úteis na predição do tipo e gravidade das sequelas neurológicas da prematuridade, em especial no que diz respeito aos défices motores.<sup>20,23,154</sup> No entanto, a maioria dos grandes pré-termo nascidos na actualidade não são afectados por lesões focais identificáveis na ecografia cerebral,<sup>155</sup> contudo muitos deles apresentam alterações no seu neurodesenvolvimento.<sup>156-158</sup> A determinação de quais destes RN se encontram em maior risco de sequelas continua a ser um desafio para o Neonatologista.

O crescimento e desenvolvimento cerebral do grande pré-termo sem lesões cerebrais focais têm vindo a ser investigado activamente nos últimos anos, utilizando de forma quase exclusiva diferentes técnicas avançadas de RM, em especial definindo menores volumes de várias estruturas cerebrais na IET,<sup>142,143,159-165</sup> mas também através da identificação de alterações no

desenvolvimento cortical<sup>166</sup> e de alterações da maturação da substância branca detectadas através de sequências de difusão.<sup>22,167-170</sup> No entanto, a maioria dos estudos referidos tiveram utilidade na definição de diferenças de grupo em aspectos muito específicos e fornecem relativamente pouca informação directamente aplicável aos casos individuais. Para além disso, a RM não se encontra disponível para a utilização clínica generalizada no grande pré-termo de baixo risco, uma vez que envolve custos elevados, requer sedação na maioria dos casos, a interpretação de achados mais subtils é difícil e a relação desses achados com o prognóstico está por vezes mal definida.<sup>167</sup>

Alguns grandes pré-termo sem lesões cerebrais detectáveis ecograficamente têm cérebros de menores dimensões cerebrais na IET quando comparados com RN de termo, mesmo na ausência de lesões cerebrais focais.<sup>142,158,171</sup> Tem sido postulado que esses RN podem apresentar um risco mais elevado de sequelas no seu neurodesenvolvimento.<sup>127,142,161</sup> Os menores volumes cerebrais na IET podem não ser uma consequência directa da prematuridade em si, mas antes estarem relacionados com determinadas complicações pós-natais, como sejam a necessidade prolongada de oxigénio,<sup>172</sup> um valor elevado em índices de risco neonatal como o *Clinical Risk Index for Babies* (CRIB), infecção neonatal ou o tempo até atingir alimentação entérica total.<sup>173</sup>

Uma abordagem ecográfica qualitativa para a detecção de menor crescimento cerebral na IET concluiu pela sua relação com um prognóstico desfavorável,<sup>127</sup> mas não são conhecidas abordagens ecográficas quantitativas no sentido de procurar avaliar de forma mais objectiva as dimensões cerebrais na IET.

Pretende-se com este trabalho: 1) Desenvolver um modelo para estimar os volumes craniano e cerebral a partir de medições lineares em ecografia cerebral; 2) Avaliar a fiabilidade destas medições; 3) Determinar se a utilização deste modelo nos permite encontrar as diferenças esperadas nos volumes cerebrais entre um grupo de grandes pré-termo na IET e um grupo de controlo composto por RN de termo saudáveis e entre RN LIG e um grupo de RN com peso adequado à IG.

### 6.1.2 Métodos

#### Seleccção da amostra, dados clínicos e ecográficos

Para a realização deste trabalho foram avaliados prospectivamente durante um período de 28 meses (Maio de 2008 a Agosto de 2010): 1) Uma coorte consecutiva de RN pré-termo com 32 ou menos semanas de IG ao nascer, que foram avaliados com ecografia cerebral na IET; 2) Um grupo de controlo formado por RNT saudáveis, que foram avaliados durante a primeira semana de vida.

Este estudo foi realizado na UCIN-HSM, que é uma unidade neonatal terciária e um dos centros de referência para a região sul do país, nomeadamente para RN com patologia neurológica. Foi obtido junto dos pais consentimento informado escrito para cada recém-nascido incluído e o projecto foi previamente aprovado pela Comissão de Ética do hospital.

Os RN com problemas neurológicos ou alteração significativa na ecografia (excepto hemorragia da matriz germinativa ou hiperecogenicidade periventricular transitória) foram excluídos *a priori*. Nenhum participante apresentava hidrocefalia ou ventriculomegalia significativa. Os RN LIG, assim classificados por o seu peso ao nascer se encontrar abaixo do percentil 10 nos gráficos de Babson e Benda actualizados,<sup>174</sup> foram analisados separadamente.

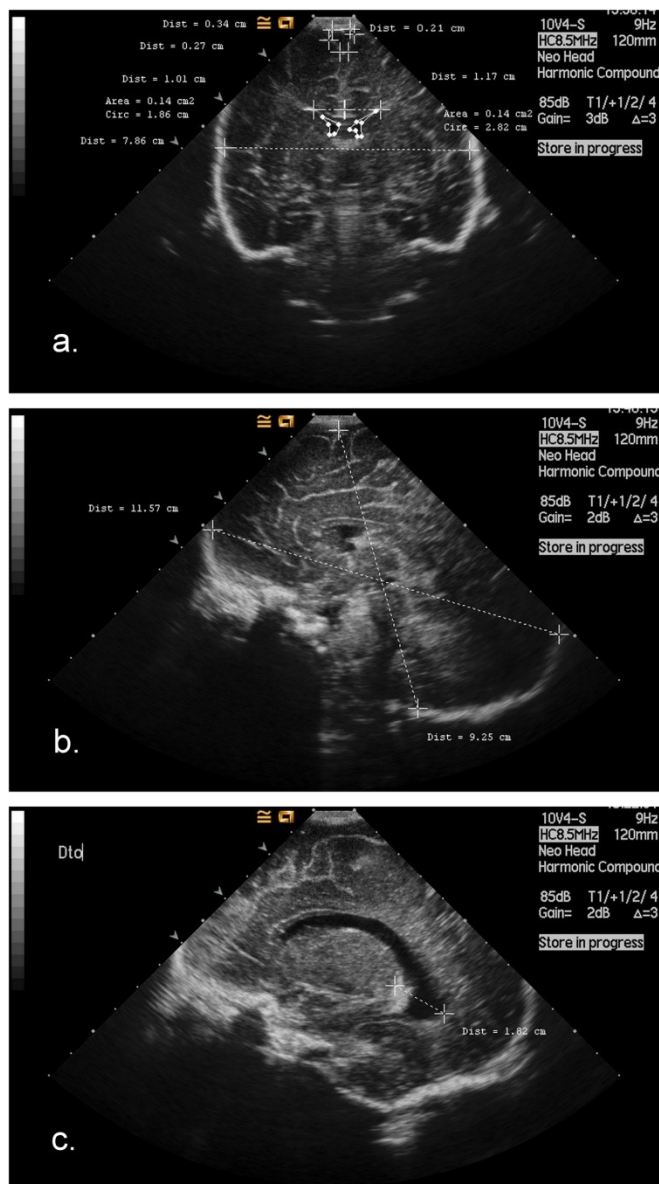
O grupo de controlo foi constituído por recém-nascidos de termo saudáveis nascidos durante o período do estudo, embora alguns deles tenham tido icterícia, suspeita não confirmada de infecção ou dificuldade respiratória ligeira e transitória, tendo permanecido internados durante pelo menos 72 horas. A mediana do índice de Apgar foi de 9 ao primeiro minuto e de 10 aos 5 minutos. Nenhum recém-nascido apresentou alterações na ecografia, que foi realizada propositadamente para este estudo, e nenhum apresentava sintomatologia neurológica.

Os dados clínicos relevantes foram colhidos prospectivamente num formulário próprio: crescimento pré-natal, estado ao nascer e eventual necessidade de reanimação, risco neonatal (CRIB),<sup>175</sup> duração da ventilação invasiva e não invasiva, doença pulmonar crónica (DPC), definida pela necessidade de oxigénio suplementar às 36 semanas de idade pós-menstrual (IPM),

hipotensão com necessidade de inotrópicos, sépsis com agente isolado, enterocolite necrosante (NEC), duração da alimentação parentérica, PCA hemodinamicamente significativa e retinopatia da prematuridade (ROP).

As imagens ecográficas foram adquiridas pelo investigador principal com recurso a um ecógrafo *Siemens Acuson Sequoia*® (Siemens, Erlangen, Alemanha) com uma sonda multifrequência modelo 10V4 regulada para uma frequência de 8.5MHz. As ecografias dos grandes pré-termo foram realizadas no âmbito do protocolo da UCIN. Os RN do grupo de controlo foram submetidos a ecografia especificamente para o estudo após consentimento informado dos pais. Para minimizar os potenciais efeitos de moldagem craniana foi evitada a realização da ecografia antes do terceiro dia de vida.

As imagens foram transferidas para uma estação de trabalho e as medições das estruturas cerebrais, espaços de liquor e diâmetros cranianos foram realizadas pelo autor utilizando o programa *ImageArena*® (TomTec Imaging Systems, Unterschleissheim, Alemanha) na versão 2.9, de acordo com medições previamente descritas por outros autores sempre que disponíveis<sup>176–182</sup> (Figura 15 e Tabela 4).



**Figura 15** - Exemplos dos planos usados para as medições: a) Plano coronal ao nível dos buracos de Monro, mostrando a medição do diâmetro biparietal, área ventricular coronal, índice ventricular de Levene, fenda interhemisférica e espaço extracerebral; b) Plano sagital mediano, mostrando a medição do diâmetro fronto-occipital e altura craniana; c) Plano parasagital, mostrando a medição da distância tálamo-occipital (adaptado com permissão da referência <sup>187</sup>).

**Tabela 4** – Descrição das medições lineares e áreas medidas no estudo

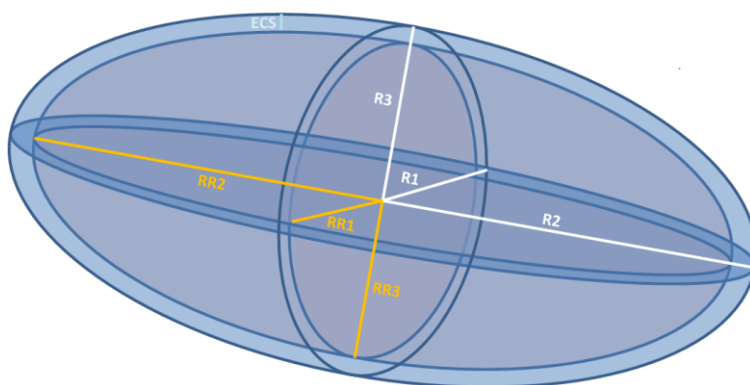
Medição	Plano	Descrição	Ref <sup>a</sup> .
<b>Diâmetro biparietal</b>	Coronal (buraco de Monro)	Diâmetro biparietal intracraniano medido ao nível das valas silvicas	§
<b>Diâmetro antero-posterior</b>	Sagital mediano	Diâmetro intracraniano occipito-frontal (pontos de referência similares aos usados para medir o perímetro cefálico)	§
<b>Altura craniana</b>	Sagital mediano	Altura intracraniana medida da vertente posterior do buraco occipital até ao bordo interior da fontanela abaixo da sonda	§
<b>Espaço extracerebral</b>	Coronal (buraco de Monro)	Medido do bordo lateral do seio sagital até à superfície cortical, de forma perpendicular a esta última	176,177
<b>Fenda inter-hemisférica</b>	Coronal (buraco de Monro)	Distância horizontal máxima entre os hemisférios, medida na profundidade dos sulcos	176,178
<b>Índice ventricular de Levene</b>	Coronal (buraco de Monro)	Distância horizontal entre a extremidade externa do ventrículo lateral e a linha média	179,180
<b>Área ventricular coronal</b>	Coronal (buraco de Monro)	Área ventricular medida automaticamente por <i>software</i> após desenho manual do contorno ventricular	181
<b>Largura do III ventrículo</b>	Coronal (buraco de Monro)	Largura do III ventrículo no seu ponto médio	182
<b>Área sagital do IV ventrículo</b>	Sagital mediano	Área ventricular medida automaticamente por <i>software</i> após desenho manual do contorno ventricular	§
<b>Profundidade do IV ventrículo</b>	Sagital mediano	Profundidade máxima desde a margem anterior até à ponta posterior	178
<b>Distância tálamo-occipital</b>	Parasagital (átrio)	Distância entre o bordo posterior do tálamo e a máxima profundidade do corno occipital posteriormente	180

<sup>§</sup> Não descrita anteriormente

### Modelo matemático

Foi construído um modelo matemático para estimar, a partir das medições ecográficas, a área axial e volumes do crânio e do cérebro. Este modelo (Figura 16) baseia-se em 5 pressupostos:

- 1) Os três raios cranianos considerados para o modelo correspondem a metade dos diâmetros biparietal ( $R1=DP/2$ ), diâmetro antero-posterior ou occipito-frontal ( $R2=DAP/2$ ) e altura craniana ( $R3=AC/2$ ). O osso não foi incluído nestas medições;
- 2) O plano axial do crânio ao nível do perímetro cefálico máximo foi considerado uma elipse para a estimativa da área ( $\text{Área} = \pi \cdot R1 \cdot R2$ );
- 3) O crânio foi considerado um elipsóide para a estimativa do volume ( $\text{Volume} = 4/3 \cdot \pi \cdot R1 \cdot R2 \cdot R3$ );
- 4) A profundidade do EEC, medida bilateralmente da extremidade do seio sagital até à superfície do córtex num plano coronal ao nível dos buracos de Monro<sup>176,177</sup>, corresponde a uma estimativa média de todo o EEC. Este plano foi escolhido com base na assunção de que neste ponto a largura do espaço é intermédia em relação às larguras mais anteriores e posteriores, sendo portanto representativo de todo o EEC;
- 5) Os 3 raios cerebrais estimados ( $RR1, RR2, RR3$ ) foram obtidos subtraindo a dimensão do EEC a cada um dos 3 raios cranianos ( $R1, R2, R3$ ).



**Figura 16** – Diagrama do modelo tridimensional elipsóide utilizado para estimar áreas e volumes. EEC – Espaço extracerebral; R1 – Metade do diâmetro biparietal; R2 – Metade do diâmetro occipito-frontal; R3 – Metade da altura craniana; RR1, RR2 e RR3 são iguais a R1, R2 e R3 menos o EEC (reproduzido com permissão da referência<sup>187</sup>).

## Análise estatística

A comparação estatística das variáveis contínuas foi realizada, após verificação da normalidade na distribuição dos dados em cada variável usando o teste de Shapiro-Wilk, usando o teste *t* para amostras independentes ou o teste de Mann-Whitney. O efeito potencial de interferência entre variáveis numéricas foi verificado com recurso a análise UNIANOVA após confirmação dos pressupostos para essa análise: normalidade (teste de Shapiro-Wilk) e homogeneidade da regressão. A comparação entre mais de dois subgrupos foi efectuada com recurso à análise ANOVA com o teste *post-hoc* de Hochberg, após verificação da homogeneidade das variâncias (teste de Levene). Os coeficientes de correlação foram calculados usando a correlação de Pearson para variáveis com distribuição normal ou a correlação de Spearman para as restantes. As variáveis categoriais foram estudadas usando o teste de Qui-quadrado. Para a avaliação da interferência entre múltiplas variáveis explicativas e o volume cerebral estimado foi usada a regressão linear múltipla.

As fiabilidades intra e inter-observador para as variáveis numéricas foram testadas com recurso ao coeficiente de correlação intraclass (CCI) e na sua interpretação foi usada a escala descrita por Brennan,<sup>183</sup> que considera a fiabilidade como boa para CCI entre 0.61-0.80 e muito boa para CCI superior a 0.80. As diferenças foram consideradas significativas para valores de *p* inferiores a 0.05. As análises estatísticas foram efectuadas no programa *IBM SPSS Statistics*® 19.0 (IBM, Armonk, NY, Estados Unidos da América).

### **6.1.3 Resultados**

Foram avaliados 128 RN, um grupo de estudo composto por 72 grandes pré-termo na IET e um grupo de controlo composto por 56 RNT durante a sua primeira semana de vida (Tabela 5). Os grandes pré-termo apresentavam menor peso ao nascer, maior taxa de cesarianas, índices de Apgar mais baixos e valores de CRIB superiores aos do grupo de controlo. Nenhum recém-nascido no grupo de controlo esteve submetido a ventilação mecânica ou teve sépsis com agente isolado. Por outro lado, 44% dos grandes pré-termo foram ventilados invasivamente e 28% tiveram pelo menos um episódio de sépsis



com agente isolado. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos para o género ou em relação à proporção de RN LIG (Tabela 5).

Todos os grandes pré-termo foram avaliados ecograficamente entre as 36 e as 44 semanas de IPM e registou-se uma diferença não significativa de 3.4 dias no IPM no momento da ecografia cerebral entre os dois grupos (Tabela 5).

**Tabela 5** – Comparação das características perinatais entre os grupos

	<b>RNPT</b>	<b>RNT</b>	<b>p</b>
<b>n</b>	72	56	
<b>Peso ao nascer (gramas) <sup>§</sup></b>	1080 (510-1515)	3191 (2385-4445)	<0.001
<b>Idade gestacional (semanas) <sup>§§</sup></b>	28.6 (24-32)	39.2 (37-42)	<0.001
<b>LIG <sup>§§§</sup></b>	18%	13%	NS
<b>Sexo masculino <sup>§§§</sup></b>	54%	61%	NS
<b>Cesariana <sup>§§§</sup></b>	74%	53%	<0.02
<b>Índice Apgar 1 minuto <sup>§§§§</sup></b>	8 (1-10)	9 (1-10)	<0.001
<b>Índice Apgar 5 minutos <sup>§§§§</sup></b>	10 (3-10)	10 (8-10)	<0.005
<b>CRIB <sup>§§§</sup></b>	2.0	0.1	<0.001
<b>Ventilação invasiva <sup>§§§</sup></b>	44%	0%	<0.001
<b>Sépsis com agente isolado <sup>§§§</sup></b>	28%	0%	<0.001
<b>Idade na IET (dias) <sup>§</sup></b>	84 (39-135)	5 (2-9)	<0.001
<b>IPM na IET (sem) <sup>§</sup></b>	40.4 (36-44)	39.9 (38-43)	NS
<b>Peso na IET (gramas) <sup>§§</sup></b>	2839 (1750-4000)	3176 (2235-4570)	<0.001
<b>Comprimento na IET (cm) <sup>§§</sup></b>	46.7 (40-53)	49.2 (45-52)	<0.001
<b>Perímetro cefálico na IET (cm) <sup>§</sup></b>	35.4 (32-40)	34.5 (32-38)	<0.005

<sup>§</sup> Apresentado como media (intervalo), análise com teste de Mann-Whitney; <sup>§§</sup> Apresentado como media (intervalo), análise com teste t para amostras independentes; <sup>§§§</sup> Apresentado como percentagem, análise estatística com teste de Qui-quadrado; <sup>§§§§</sup> Apresentado como mediana (intervalo), análise estatística com teste de Mann-Whitney.

Apesar do peso e comprimento dos grandes pré-termo ser menor no momento da ecográfica, o seu perímetro cefálico médio foi superior (Tabela 5). O formato característico do crânio dos grandes pré-termo na IET pôde ser demonstrado numericamente (Tabela 6), sendo que os crânios dos grandes pré-termo foram significativamente mais alongados (11.5 vs. 10.5 cm,  $p<0.001$ ), mais estreitos (7.7 vs. 8.4 cm,  $p<0.001$ ) e mais altos (8.9 vs. 8.6 cm,  $p<0.01$ ) do que os dos RNT. Aplicando o modelo bidimensional elíptico às medições ecográficas dos diâmetros antero-posterior e biparietal, podemos afirmar que, apesar de um perímetro cefálico superior, a área craniana no

mesmo plano não apresentava diferença significativa entre os dois grupos (69.3 vs. 69.5 cm<sup>2</sup>, NS) (Tabela 7).

**Tabela 6** – Medições lineares e áreas ventriculares medidas

	RNPT	RNT	p
<b>Diâmetro biparietal (cm)</b> <sup>§</sup>	7.7 (6.6-8.8)	8.4 (7.6-9.3)	<0.001
<b>Diâmetro antero-posterior (cm)</b> <sup>§</sup>	11.4 (10.2-12.7)	10.5 (9.6-11.4)	<0.001
<b>Altura crânio (cm)</b> <sup>§</sup>	8.9 (8.1-9.7)	8.6 (8.0-9.3)	0.001
<b>Espaço extracerebral (mm)</b> <sup>§§</sup>	2.2 (0.0-4.8)	0.7 (0.0-2.3)	<0.001
<b>Fenda inter-hemisférica (mm)</b> <sup>§§</sup>	2.9 (0.0-7.1)	1.0 (0.0-2.6)	<0.001
<b>Índice ventricular de Levene (mm)</b> <sup>§</sup>	12.2 (9.0-15.4)	11.5 (8.7-14.2)	0.006
<b>Área ventricular coronal (mm<sup>2</sup>)</b> <sup>§§</sup>	33.0 (4.0-71.7)	12.2 (0.0-29.3)	<0.001
<b>Largura III ventrículo (mm)</b> <sup>§§</sup>	2.1 (0.0-4.6)	2.2 (0.5-3.8)	NS
<b>Área sagital do IV ventrículo (mm<sup>2</sup>)</b> <sup>§§</sup>	11.3 (4.0-25.6)	11.6 (2.0-23.8)	NS
<b>Profundidade do IV ventrículo (mm)</b> <sup>§§</sup>	4.1 (1.8-6.3)	4.0 (1.7-6.3)	NS
<b>Distância tálamo-occipital (mm)</b> <sup>§§</sup>	20.3 (14.1-26.5)	16.0 (10.9-21.2)	<0.001

<sup>§</sup> Apresentado como média (IC 95%), análise estatística com teste t para amostras independentes;

<sup>§§</sup> Apresentado como média (IC 95%), análise estatística com teste de Mann-Whitney

**Tabela 7** – Estimativas dos modelos bidimensional e tridimensional para as áreas e volumes cranianos e cerebrais

	RNPT	RNT	p
<b>Área intracraniana axial (cm<sup>2</sup>)</b> <sup>§</sup>	69.3 (54.0-84.6)	69.5 (58.7-80.3)	NS
<b>Área cerebral axial (cm<sup>2</sup>)</b> <sup>§</sup>	60.3 (47.7-73.0)	66.7 (55.6-77.8)	<0.001
<b>Volume intracraniano (cm<sup>3</sup>)</b> <sup>§</sup>	413 (290-535)	401 (320-482)	NS
<b>Volume cerebral (cm<sup>3</sup>)</b> <sup>§</sup>	341 (249-433)	379 (301-457)	<0.001
<b>Volume espaço extracerebral (cm<sup>3</sup>)</b> <sup>§§</sup>	71.5 (0-159)	22 (0-65)	<0.01

<sup>§</sup> Apresentado como média (IC 95%), análise estatística com teste t para amostras independentes

<sup>§§</sup> Apresentado como média (IC 95%), análise estatística com teste de Mann-Whitney

A maioria dos espaços de líquor medidos apresentavam dimensões superiores nos grandes pré-termo na IET, quando comparados com os RNT (Tabela 6), em especial no que diz respeito ao EEC e aos ventrículos laterais medidos quer no plano coronal, quer no plano parasagital. As dimensões do terceiro e do quarto ventrículo foram, no entanto, sobreponíveis.

As concordâncias intra e inter-observador para as dimensões medidas foram muito boas.

### Estimativas de volume

A aplicação do modelo tridimensional utilizando as medições dos diâmetros intracranianos permitiu concluir que o volume craniano não diferiu significativamente entre os dois grupos (413 vs. 401 cm<sup>3</sup>, NS). No entanto, após considerar a dimensão do EEC, verificou-se que os grandes pré-termo na IET apresentavam um volume cerebral estimado menor que o grupo de controlo (341 cm<sup>3</sup> vs. 379 cm<sup>3</sup>,  $p < 0.001$ ), o que reflecte a grande diferença entre os grupos no volume estimado para o EEC (72 vs. 22 cm<sup>3</sup>,  $p < 0.01$ ).

Apesar da diferença na IPM no momento da ecografia ser pequena e não significativa entre os dois grupos, foi testado um eventual efeito da IPM na diferença de volume cerebral estimado entre os dois grupos através da análise UNIANOVA, verificando-se uma interacção não significativa da IPM, com resultados ajustados para a estimativa de volume cerebral muito semelhantes (339 cm<sup>3</sup> vs. 382cm<sup>3</sup>,  $p < 0.001$ ).

Os grandes pré-termo LIG, quando comparados com os grandes pré-termo com peso adequado para a idade gestacional (AIG), apresentaram valores significativamente mais baixos para o perímetro cefálico, área craniana estimada, volume craniano e volume cerebral estimados, mas não apresentaram diferenças para o volume estimado do EEC (Tabela 8). No entanto, após excluir os RN LIG de ambos os grupos, os resultados para os RN AIG são muito semelhantes aos encontrados para a amostra completa (Tabela 8) o que significa que se mantém uma diferença significativa entre os volumes cerebrais estimados dos grandes pré-termo e RNT com peso adequado à IG ao nascer.

**Tabela 8** – Comparação do perímetro cefálico e estimativas dos modelos bidimensional e tridimensional para áreas e volumes entre RNPT LIG e AIG, assim como comparação entre RNPT e RNT AIG

	RNPT LIG	RNPT AIG	p <sup>s</sup>	RNT AIG	p <sup>ss</sup>
Número	13	59		49	
Perímetro cefálico (cm)	34.0 (30-38)	35.7 (32-39)	0.003	34.7 (32-37)	0.001
Área intracraniana axial (cm <sup>2</sup> ) <sup>sss</sup>	62.9 (49-77)	70.7 (56-85)	0.001	69.9 (60-81)	NS
Área cerebral axial (cm <sup>2</sup> ) <sup>sss</sup>	55.5 (40-71)	61.4 (50-73)	0.002	67.0 (56-78)	<0.001
Volume intracraniano (cm <sup>3</sup> ) <sup>sss</sup>	361 (268-454)	424 (306-542)	0.001	404 (324-485)	<0.05
Volume cerebral (cm <sup>3</sup> ) <sup>sss</sup>	305 (208-402)	349 (265-433)	0.001	381 (301-461)	<0.001
Volume espaço extracerebral (cm <sup>3</sup> ) <sup>sss</sup>	56.1 (0-129)	74.9 (0-165)	NS	22.9 (0-67)	<0.001

<sup>s</sup> Valor p para comparações entre os subgrupos de RNPT LIG e AIG; <sup>ss</sup> valor p para comparações entre RNPT AIG e RNT AIG;

<sup>sss</sup> Apresentado como média (IC 95%), análise estatística com teste t para amostras independentes ou teste de Mann-Whitney, conforme apropriado

## Factores de risco para menor volume cerebral no grande pré-termo

### ***Idade gestacional, peso e perímetro cefálico ao nascer***

Procedeu-se à estratificação por IG do grupo de grandes pré-termo em 3 sub-grupos: 1) Abaixo das 27 semanas; 2) Entre as 27 e as 29 semanas e 3) Acima das 29 semanas. Foram efectuadas comparações múltiplas entre estes 3 grupos e o grupo de controlo (RNT). Encontrámos diferenças significativas para o volume cerebral estimado entre os subgrupos de grandes pré-termo 1 ( $311\text{cm}^3$ ), 2 ( $340\text{cm}^3$ ) e os RNT ( $379\text{cm}^3$ ,  $p<0.001$ ), mas não entre o subgrupo de grandes pré-termo 3 ( $366\text{cm}^3$ ) e os RNT. Também se verificou uma diferença significativa entre os subgrupos 1 e 3 ( $p<0.01$ ). Adicionalmente, verificou-se uma correlação positiva entre a IG e o volume cerebral estimado na IET ( $r=0.404$ ;  $p<0.001$ ) e entre o peso ao nascer e o volume cerebral estimado na IET ( $r=0.608$ ;  $p<0.001$ ) (Tabela 9).

Quando avaliada a proporção de grandes pré-termo com volume cerebral estimado abaixo do percentil 10 do grupo de controlo ( $319\text{cm}^3$ ), verificou-se que 31% dessas crianças se encontravam abaixo desse limiar. Quando analisado por sub-grupos de IG, verifica-se que 46% dos RN abaixo das 27 semanas, 29% dos RN entre 27 e 29 semanas e 24% dos RN entre 30 e 32 semanas se encontram abaixo do percentil 10 para o grupo de controlo.

**Tabela 9** – Correlações entre variáveis neonatais numéricas e volume cerebral estimado

	<b>r</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>p</b>
<b>Idade gestacional</b> <sup>§</sup>	0.404	0.16	<0.001
<b>Peso ao nascer</b> <sup>§§</sup>	0.608	0.37	<0.001
<b>Apgar 1 minuto</b> <sup>§§</sup>	0.142	-	NS
<b>Apgar 5 minutos</b> <sup>§§</sup>	0.135	-	NS
<b>CRIB</b> <sup>§§</sup>	- 0.563	0.32	<0.001
<b>Dias de ventilação</b> <sup>§</sup>	- 0.227	-	NS
<b>Dias nutrição parentérica</b> <sup>§§</sup>	- 0.371	0.14	<0.002

<sup>§</sup> Correlação de Pearson; <sup>§§</sup> Correlação de Spearman

Comparando os *z-scores* para o perímetro cefálico ao nascer dos grandes pré-termo que atingiram um volume cerebral estimado abaixo ou acima do valor mediano encontrado no grupo de controlo (380 cm<sup>3</sup>), não encontramos diferenças significativas (-1.4 vs. -1.0; NS). Por outro lado, os *z-scores* para o perímetro cefálico na IET eram significativamente diferentes entre os grandes pré-termo com volumes cerebrais estimados menores ou maiores que a mediana do grupo de controlo (-0.2 vs. +0.6;  $p < 0.001$ ). Estes achados mantiveram-se inalterados após a exclusão dos recém-nascidos LIG da análise.

### ***Dados do Bloco de Partos***

Não se verificou diferença significativa nos volumes cerebrais estimados entre grandes pré-termo com ou sem necessidade de reanimação (335 vs. 346 cm<sup>3</sup>; NS) e não se verificou qualquer correlação significativa entre os índices de Apgar no primeiro ( $r = 0.142$ ; NS) e no quinto ( $r = 0.135$ , NS) minuto e o volume cerebral estimado (Tabela 8).

### ***Dados neonatais***

Foi encontrada uma correlação negativa entre o valor de CRIB e o volume cerebral estimado ( $r = -0.563$ ,  $p < 0.001$ ) (Tabela 8). O subgrupo de recém-nascidos que necessitaram de alguma forma de ventilação (invasiva ou não invasiva) teve volumes cerebrais estimados menores do que os restantes (338 vs. 380 cm<sup>3</sup>,  $p < 0.05$ ) (Tabela 10). Foram encontradas correlações negativas significativas com o volume cerebral estimado para o número de dias em ventilação ( $r = -0.356$ ,  $p < 0.005$ ) e número de dias em nCPAP ( $r = -0.366$ ,  $p < 0.005$ ). O subgrupo de grandes pré-termo que desenvolveu DPC também volume cerebral estimado inferior ao do subgrupo que não desenvolveu a doença (313 vs. 347 cm<sup>3</sup>,  $p < 0.05$ ).

**Tabela 10** – Diferenças entre valores médios de volume cerebral estimado para subgrupos de RNPT com ou sem determinadas características neonatais (variáveis explicativas dicotômicas)

	Presente	Ausente	p
<b>Leve para a idade gestacional</b>	305 (208-402)	349 (265-433)	<0.001
<b>Necessidade reanimação</b>	335 (240-408)	347 (260-442)	NS
<b>Ventilação invasiva</b>	322 (240-400)	356 (261-442)	<0.005
<b>Doença pulmonar crônica</b>	313 (260-397)	347 (240-442)	NS
<b>Hipotensão com aminas</b>	280 (260-317)	346 (240-442)	<0.001
<b>PCA com tratamento</b>	325 (240-442)	346 (261-437)	NS
<b>Sépsis com agente isolado</b>	335 (260-408)	343 (240-442)	NS
<b>NEC</b>	269 (240-307)	345 (260-442)	<0.005
<b>ROP</b>	310 (240-400)	353 (261-442)	<0.001

Dados apresentados como média (intervalo). Análise estatística com teste *t* para amostras independentes

O subgrupo de grandes pré-termo que tiveram hipotensão com necessidade de terapêutica com aminas vasoativas teve igualmente um volume cerebral estimado inferior (280 vs. 346 cm<sup>3</sup>, *p*<0.005). O subgrupo de recém-nascidos com PCA hemodinamicamente significativo com necessidade de tratamento médico ou cirúrgico apresentou uma tendência para volume cerebral estimado inferior (325 vs. 346 cm<sup>3</sup>, NS).

Foi encontrada uma correlação negativa entre a duração da nutrição parentérica e o volume cerebral estimado (*r* = -0.371, *p*<0.01). O subgrupo de grandes pré-termo que desenvolveu NEC teve igualmente volumes cerebrais estimados significativamente inferiores aos restantes grandes pré-termo (269 vs. 345 cm<sup>3</sup>, *p*<0.01). Por outro lado, não se demonstrou um efeito significativo da sépsis com agente isolado no volume cerebral estimado na IET (335 vs. 343 cm<sup>3</sup>, NS).

O subgrupo de RNPT que desenvolveram qualquer grau de ROP também teve um volume cerebral estimado inferior aos restantes (311 vs. 353 cm<sup>3</sup>, *p*<0.001).

Numa análise de regressão linear múltipla construída com base nas variáveis explicativas que haviam sido significativas na análise bivariada com o volume cerebral estimado (IG, CRIB, dias de ventilação invasiva, DPC, hipotensão com

necessidade de terapêutica com aminos, dias de nutrição parentérica e NEC), verificou-se que o CRIB constitui o factor explicativo mais relevante para o volume cerebral estimado ( $B = -9.0$ ; 95%CI para  $B = -12.8, -5.3$ ,  $p < 0.001$ ).

#### 6.1.4 Discussão

Neste trabalho foi estudada uma coorte de grandes pré-termo com relativo baixo risco, uma vez que se excluíram *a priori* todos os grandes pré-termo com lesões cerebrais significativas detectadas na ecografia cerebral. Esta escolha foi intencional, uma vez que o significado prognóstico das lesões cerebrais detectáveis ecograficamente em grandes pré-termo se encontra relativamente bem definido,<sup>20,184</sup> e que esses recém-nascidos são candidatos naturais à realização de uma RM diagnóstica para melhor caracterizar a extensão dessas lesões. Por outro lado, os neonatologistas são cada vez mais confrontados com recém-nascidos muito imaturos que sobrevivem até à IET sem qualquer lesão detectável ecograficamente e, na grande maioria dos centros, não é oferecida a estes recém-nascidos RM na IET devido não apenas aos custos associados, mas também aos riscos da sedação, assim como à ausência de um valor prognóstico inequívoco associado às lesões cerebrais apenas detectáveis na RM na IET.<sup>22,185</sup>

O objectivo principal deste estudo foi a definição de um método para estimar o volume cerebral de grandes pré-termo muito imaturos utilizando a ecografia cerebral de rotina e comparar esses resultados com um grupo de controlo composto por RNT saudáveis. Tendo sido encontrada uma diferença significativa entre as estimativas de volume cerebral entre os grandes pré-termo na IET e o grupo de controlo, os nossos dados sugerem fortemente o desenvolvimento de um modelo simples que permite objectivar que, em média, os grandes pré-termo apresentam na IET menores dimensões cerebrais estimadas em relação ao grupo de controlo. Num estudo anterior, também utilizando ecografia cerebral, já havia sido demonstrado de forma qualitativa que alguns grandes pré-termo, mesmo sem lesões cerebrais detectáveis ecograficamente, apresentavam sinais de menor crescimento cerebral, e que esses recém-nascidos teriam maior risco de problemas no seu neurodesenvolvimento aos 3 anos.<sup>127</sup> A validade deste modelo é ainda suportada pelo facto da magnitude da diferença de volume encontrada entre



os dois grupos no nosso estudo (10%) ser muito semelhante à encontrada num estudo prévio que utilizou RM (11%).<sup>142</sup>

Os grandes pré-termo LIG tiveram estimativas de volume cerebral particularmente baixas quando comparados com os grandes pré-termo AIG. Este aspecto relaciona-se fundamentalmente com menores dimensões cranianas e não com um aumento do EEC, e pode traduzir uma situação de sofrimento pré e pós-natal destes recém-nascidos, enquanto a maioria dos grandes pré-termo AIG apenas são submetidos a um ambiente adverso no período perinatal e pós-natal. Este sofrimento mais prolongado dos grandes pré-termo LIG pode reflectir-se no prognóstico mais desfavorável dos grandes pré-termo LIG.<sup>186</sup>

A análise dos grupos de IG mostrou um valor médio de volume cerebral estimado que diminui à medida que se estudam classes mais imaturas de grandes pré-termo; foram encontradas diferenças significativas entre grandes pré-termo abaixo das 30 semanas e os RNT, mas não para grandes pré-termo acima das 30 semanas quando comparados com o grupo de controlo, o que suporta os dados que apontam para um risco particular de menor crescimento cerebral até à IET para os grandes pré-termo mais imaturos.<sup>142</sup>

A maioria dos factores de gravidade clínica associados à prematuridade (IG, CRIB, ventilação, DPC, hipotensão significativa, duração da nutrição parentérica, NEC, ROP) apresenta uma relação significativa com volumes cerebrais estimados inferiores, tal como foi verificado num estudo ecográfico anterior.<sup>127</sup> Aplicando um modelo de regressão linear múltipla com estes factores, verificou-se que o CRIB se manteve como principal variável explicativa de um menor volume cerebral. Considera-se que estes achados reforçam a validade do modelo, uma vez que estão em linha com os efeitos esperados dos factores de risco neonatal relevantes no crescimento cerebral. A frequência de NEC foi muito baixa na nossa amostra (inferior a 6%), o que pode explicar um impacto menor no modelo apesar dos volumes cerebrais estimados serem muito baixos para os grandes pré-termo com NEC.

Os nossos dados sugerem que, na ausência de lesões cerebrais significativas, o crescimento cerebral extra-uterino médio dos grandes pré-termo se encontra relativamente comprometido. A ecografia cerebral é um elemento muito útil na prática clínica para a identificação de lesões cerebrais que têm um valor

prognóstico conhecido neste grupo de doentes. A sua utilidade na identificação dos grandes pré-termo com ecografias “normais”, mas com um risco acrescido de problemas no seu neurodesenvolvimento, ainda não está claramente demonstrada, mas este modelo pode constituir um passo no sentido de aumentar a utilidade da ecografia cerebral nos grandes pré-termo.

Este estudo tem algumas limitações. Em primeiro lugar o crânio não é um elipsóide perfeito, mas esta figura geométrica tridimensional é a que mais se aproxima do formato craniano, e variações em qualquer dos seus 3 eixos reflectem-se no volume total. O modelo inclui, para a estimativa do volume cerebral, todo o conteúdo da cavidade craniana, incluindo o cerebelo, menos o volume de liquor estimado no EEC. Apesar do formato craniano ser diferente entre grandes pré-termo e RNT, o modelo leva esse aspecto em consideração e não foi difícil fazer as medições lineares necessárias. Em segundo lugar, a distribuição do liquor à volta do cérebro não é uniforme. No entanto, o plano escolhido para medir o EEC está bem definido e estandardizado<sup>176,177</sup>, e foi considerado como a melhor topografia para fornecer um valor representativo do EEC, que geralmente em imagens de RM nos grandes pré-termo na IET é de maior dimensão nas regiões mais frontais e menor dimensão nas regiões posteriores. Em terceiro lugar, o volume ventricular não foi incluído no modelo, uma vez que é difícil de estima-lo com base em medições lineares ou em áreas. No entanto, esta omissão apenas pode traduzir-se numa subvalorização da diferença de volume cerebral entre os dois grupos, uma vez que as dimensões lineares e áreas dos ventrículos laterais medidas foram todas maiores no grupo dos grandes pré-termo. Por último, não foi possível comparar os resultados obtidos neste estudo com medições volumétricas por RM contemporâneas. Contudo, as diferenças encontradas entre os dois grupos encaixam nos resultados provenientes de estudos com RM e os volumes estimados no modelo são consistentes com volumes descritos para o cérebro do RN.<sup>142</sup> Dados anteriores demonstram que a maioria das medições lineares dos espaços de liquor obtidas nos mesmos recém-nascidos por ecografia cerebral e RM são comparáveis.<sup>178</sup> Um estudo anterior mediu o DBP em RM na IET numa amostra muito semelhante e encontrou valores de DBP (média 7.5 cm, DP 0.5 cm) muito equivalentes aos encontrados no presente estudo (média 7.7 cm, DP 0.5 cm). A validação deste método por comparação com RM encontra-se neste momento em curso num outro estudo do nosso grupo.

A coorte de grandes pré-termo que estudámos vai ser acompanhada a longo prazo (até aos 7 anos), de forma a avaliar a eventual relação entre os resultados obtidos e o desenvolvimento motor e cognitivo. Esses dados podem confirmar (ou não) a real utilidade do modelo. Depois de conhecidos os dados de seguimento pode ser possível aplicar o modelo para identificar pela ecografia aqueles grandes pré-termo com volumes cerebrais menores na IET e determinar um valor ou percentil limiar abaixo do qual deve ser oferecida uma RM, assim como um programa de seguimento mais intensivo.

Em suma, foi desenvolvido um modelo simples que parece fornecer uma boa estimativa do volume cerebral em RN a partir de medições lineares feitas por ecografia cerebral. Descreveu-se uma diferença muito significativa no volume cerebral estimado entre grandes pré-termo na IET e RNT. Estes dados permitirão testar a hipótese de que um menor crescimento cerebral na IET se associa a um neurodesenvolvimento menos favorável, ajudando a objectivar quais os grandes pré-termo que devem realizar RM na IET, assim como um programa de seguimento e estimulação mais intensivo.



## 6.2 Diagnóstico ecográfico de leucomalácia não quística: fiabilidade e correlação com o volume cerebral estimado

---

Artigo científico original submetido para publicação na *Neonatology*.

### 6.2.1 Introdução

O grande pré-termo apresenta, em comparação com o RNT, menores dimensões cerebrais supratentoriais na IET,<sup>142</sup> sendo a estimativa de redução de volume pelo modelo ecográfico comparável ao descrito em RM.<sup>187</sup> Apesar da lesão da substância branca peri-ventricular associada à prematuridade ser considerada como estando subjacente ao menor crescimento cerebral,<sup>188</sup> não existe consenso acerca da nossa capacidade de diagnosticar ecograficamente a lesão difusa da substância branca, que na maioria dos casos tem uma natureza não quística, de forma fiável.<sup>118,189,190</sup>

A persistência de hiperecogenicidade peri-ventricular significativa, que tem sido definida como uma ecogenicidade da SBPV de intensidade similar ou superior à do plexo coroídeo adjacente com duração superior a uma semana, também tem sido designada por alguns autores como LPVNQ ou de LPV de grau 1 na classificação de Linda de Vries.<sup>78</sup> Este diagnóstico tem sido considerado por alguns autores como elemento valorizável na determinação do prognóstico,<sup>116–121</sup> mas essa perspectiva tem sido questionada por outros com base no seu baixo valor prognóstico,<sup>121,122</sup> baixa fiabilidade inter-observador<sup>118,189</sup> e baixa correlação com a RM.<sup>191–193</sup> A falta de consenso neste campo prende-se fundamentalmente com a utilização de diferentes definições, porque alguns autores usam critérios mais estritos (por exemplo a persistência de uma ecogenicidade significativa por mais de duas semanas), mas também

pelo facto da detecção de uma ecogenicidade significativa não ser, na prática, tão objectiva quanto se possa pensar quando se pode considerar teoricamente. Uma vez que existem relatos de uma maior incidência de problemas motores nas crianças com um diagnóstico ecográfico de LPVNQ,<sup>28,194,195</sup> e que a lesão da substância branca pode estar subjacente aos problemas de neurodesenvolvimento mais globais da população de grandes pré-termo, é importante ter confiança na elaboração deste diagnóstico.

Para ultrapassar estas dificuldades foram descritas abordagens quantitativas que parecem melhorar a sensibilidade e especificidade na valorização da LPVNQ,<sup>125,126</sup> mas que envolvem tecnologia que não se encontra disponível na maioria das unidades.

A incidência de LPVNQ é bastante variável conforme as séries. Esta variação depende de definições e métodos diagnósticos diferentes (abordagens individualizadas ou consensualizadas).<sup>118</sup> Num estudo populacional francês que usou critérios estritos (ecogenicidade significativa persistente por mais de 14 dias) em grandes pré-termo, a incidência ronda os 7.5%,<sup>28</sup> sendo o risco de paralisia cerebral nesses recém-nascidos de 17%, o que corresponde a cerca de 4 vezes o risco indicado para os RN da mesma população com ecografias consideradas normais. Outro estudo testou durações diferentes da ecogenicidade periventricular, mostrando que apenas as crianças com hiperecogenicidade periventricular persistente por mais de 14 dias apresentavam risco significativo de défice motor significativo.<sup>194</sup>

No presente trabalho avaliou-se a hipótese da ecogenicidade periventricular significativa observada na ecografia cerebral representar de forma fiável a lesão difusa da substância branca, pelo que os RN envolvidos teriam maior risco de apresentar um menor volume cerebral estimado na IET. Assim, o objectivo central deste estudo consiste em avaliar se existem diferenças significativas entre o volume cerebral estimado e outras medições lineares de estruturas cerebrais na IET entre RN com e sem um diagnóstico ecográfico de LPVNQ durante o período neonatal. Devido às preocupações quanto à fiabilidade deste diagnóstico ecográfico também se pretendeu avaliar a fiabilidade intra e inter-observador para o diagnóstico de LPVNQ.

### 6.2.2 Métodos

Estudou-se de forma prospectiva uma coorte de grandes pré-termo sem lesão cerebral *major* na ecografia cerebral, que foram avaliados ecograficamente em 2 momentos após a primeira semana de vida para a detecção de ecogenicidade periventricular significativa, assim como na IET para estimar o volume cerebral <sup>187</sup> e para efectuar algumas medições ventriculares e de estruturas cerebrais.

As imagens ecográficas foram adquiridas pelo investigador principal (AG) com recurso a um ecógrafo *Siemens Acuson Sequoia*® com uma sonda multifrequência (modelo 10V4) regulada para uma frequência de 8.5MHz. Todas as ecografias foram realizadas durante o internamento no âmbito do protocolo da UCIN, tendo sido obtido consentimento informado para o estudo junto dos pais de cada RN. O estudo foi aprovado previamente pela comissão de ética do hospital. As imagens foram transferidas para uma estação de trabalho e as avaliações de graus de ecogenicidade, medições das estruturas cerebrais, espaços de liquor e diâmetros cranianos foram realizadas pelo investigador principal utilizando o programa *ImageArena*® na versão 2.9.

#### Ecografias para avaliação da ecogenicidade

Foram usados critérios muito estritos para o diagnóstico de LPVNQ. A ecogenicidade da SBPV foi considerada significativa quando apresentava intensidade igual ou superior à do plexo coroideu adjacente e o diagnóstico de LPVNQ considerado quando essa hiperecogenicidade se manteve em duas ecografias sucessivas separadas por duas ou mais semanas, não considerando a ecografia efectuada durante a primeira semana de vida. Todas as ecografias foram reavaliadas por um segundo investigador (FC) que desconhecia a classificação atribuída originalmente para a avaliação da fiabilidade inter-observador. Sempre que se verificou uma diferença entre os dois investigadores as ecografias foram reavaliadas em conjunto para uma classificação por consenso. Todas as ecografias foram também reavaliadas num segundo momento pelo investigador principal (AG), sem acesso à classificação dada originalmente, para avaliação da fiabilidade intra-observador. As análises de fiabilidade foram efectuadas com recurso à estatística *kappa*.

### Ecografias na idade equivalente ao termo

O volume cerebral estimado foi avaliado na IET através de um modelo previamente descrito pelo nosso grupo.<sup>187</sup> Também foram avaliados o comprimento e espessura do corpo caloso, largura máxima da substância cinzenta central, áreas coronais dos cornos frontais dos ventrículos laterais e distância talamo-occipital. Foram utilizados 3 planos para estas medições:

- 1) Plano coronal ao nível do terceiro ventrículo para avaliação de:
  - a. Espessura do corpo caloso, medido de forma análoga ao descrito por Achiron para ecografia pré-natal;<sup>196</sup>
  - b. Área dos cornos frontais dos ventrículos laterais, que foi calculada automaticamente após delinear manualmente as margens ventriculares, de acordo com o descrito por Saliba;<sup>181</sup>
  - c. Largura máxima da substância cinzenta central;
- 2) Plano sagital mediano para avaliação do comprimento do corpo caloso, de acordo com a descrição de Anderson;<sup>197</sup>
- 3) Planos para-sagitais para avaliação da distância talamo-occipital de acordo com o descrito por Davies.<sup>180</sup>

Foi calculado um valor médio para as medições bilaterais.

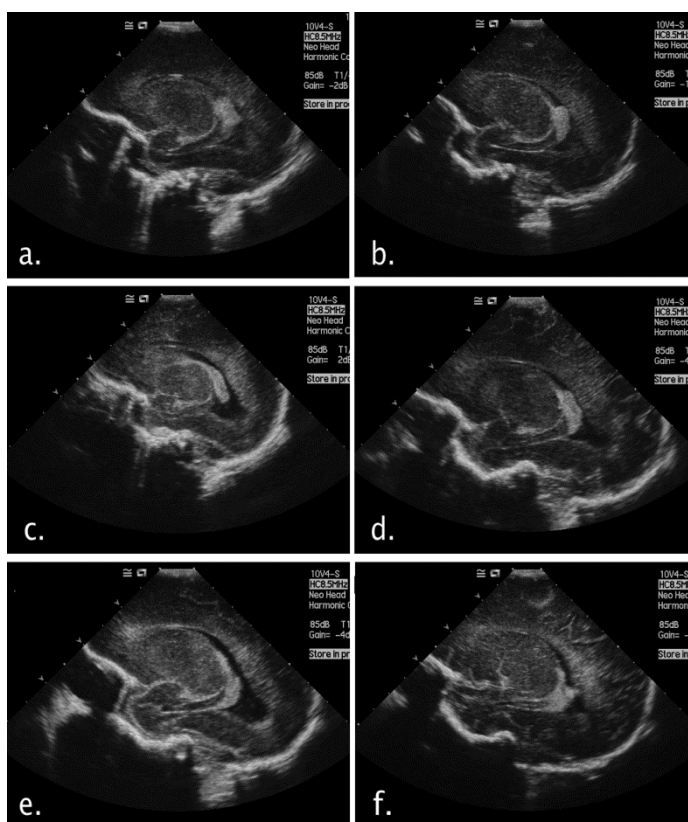
O perímetro cefálico foi igualmente medido em todos os casos na IET.

A comparação do volume cerebral estimado e das restantes medições entre grupos com e sem LPVNQ foi feita com recurso ao teste t ou teste de Mann-Whitney, de acordo com a distribuição dos dados avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk.



### 6.2.3 Resultados

Foram avaliados 63 grandes pré-termo sem lesões cerebrais significativas. Todos tinham pelo menos duas ecografias após a primeira semana de vida, separadas por pelo menos duas semanas, assim como uma ecografia na IET. O diagnóstico de LPVNQ foi feito em 28.5% dos casos por apresentarem ecogenicidade considerada significativa persistente entre a primeira e a segunda ecografia (Figura 17). Nunca se verificou a ocorrência de hiperecogenicidade significativa na segunda ecografia após uma primeira considerada normal.



**Figura 17** – Exemplos de ecografias cerebrais de 3 doentes. O doente 1 é um RN com 27 semanas e 1150g ao nascer que apresenta ecogenicidades consideradas não significativas quer no 18º (a) quer no 40º (b) dias de vida. O segundo doente é um RN com 27 semanas e 1190g ao nascer que apresenta uma ecogenicidade considerada significativa no 9º dia de vida (c) mas que normalizou no 41º dia de vida (d). O terceiro doente é um RN com 30 semanas e 1375g ao nascer que apresenta ecogenicidade significativa quer na ecografia do 14º €, quer no 73º dias de vida (f). Apenas situações como a do último caso foram consideradas como leucomalácia periventricular não quística no presente estudo (imagens do autor).

## Dados clínicos

Não foram encontradas diferenças significativas para os RN com e sem o diagnóstico de LPVNQ para peso ao nascer, perímetro cefálico ao nascer, IG, baixo peso para a IG ou género, verificando-se no entanto uma tendência para menor IG, peso e perímetro cefálico ao nascer nos RN com o diagnóstico de LPVNQ (Tabela 11). O índice de Apgar ao primeiro minuto foi idêntico nos dois grupos, mas o índice de Apgar aos 5 minutos foi significativamente mais baixo e o valor de CRIB mais elevado no grupo com o diagnóstico de LPVNQ. O grupo com LPVNQ foi submetido a ventilação invasiva com maior frequência e o diagnóstico de DPC foi igualmente mais frequente neste grupo (Tabela 11). A utilização de corticoterapia pós-natal, a ocorrência de canal arterial patente com necessidade de tratamento, hipotensão com necessidade de suporte inotrópico, sépsis com agente isolado ou NEC não foram diferentes nos dois grupos (Tabela 11).

**Tabela 11** – Comparação dos dados neonatais entre o subgrupo de RNPT com diagnóstico de LPVNQ e o subgrupo sem esse diagnóstico.

	Com LPVNQ	Sem LPVNQ	p
<b>Número</b>	18	45	
<b>Idade gestacional<sup>a</sup></b>	28.0 (24-32)	29.0 (25-32)	0.05
<b>Peso ao nascer<sup>a</sup></b>	973 (540-1490)	1136 (585-1515)	0.06
<b>Perímetro cefálico ao nascer<sup>a</sup></b>	24.3 (20-29)	25.8 (22-29)	0.05
<b>Índice Apgar 1 minuto<sup>b</sup></b>	8 (1-10)	8 (3-10)	NS
<b>Índice Apgar 5 minutos<sup>b</sup></b>	9 (3-10)	10 (6-10)	<0.02
<b>CRIB<sup>c</sup></b>	3.4 (0-11)	1.5 (0-9)	<0.04
<b>Sexo masculino<sup>d</sup></b>	72%	51%	NS
<b>Leve para a idade gestacional<sup>e</sup></b>	22%	16%	NS
<b>Ventilação invasiva<sup>d</sup></b>	67%	36%	<0.05
<b>Doença pulmonar crónica<sup>e</sup></b>	33%	9%	<0.03
<b>Sépsis com agente isolado<sup>e</sup></b>	22%	27%	NS
<b>Enterocolite necrosante<sup>e</sup></b>	11%	4%	NS

<sup>a</sup> Apresentado como média (intervalo) teste t para amostras independentes; <sup>b</sup> Apresentado como mediana (intervalo), teste de Mann-Whitney; <sup>c</sup> Apresentado como média (intervalo), teste de Mann-Whitney; <sup>d</sup> Apresentado como percentagem, teste do Qui-Quadrado; <sup>e</sup> Apresentado como percentagem, teste exacto de Fisher.

## Dados ecográficos

Na avaliação efectuada na IET, verificaram-se diferenças significativas para o perímetro cefálico e volume do crânio, que eram maiores nos RN sem o diagnóstico de LPVNQ, mas não para as medições ventriculares, comprimento e espessura do corpo caloso ou largura dos núcleos cinzentos da base, assim como para o volume cerebral estimado pelo modelo (Tabela 12). No entanto, após correcção para a pequena diferença verificada para a IPM na IET, todas estas diferenças se tornaram não significativas.

A fiabilidade intra-observador foi moderada ( $\kappa=0.51-0.56$ ) e a fiabilidade inter-observador foi fraca ( $\kappa=0.20-0.32$ ). No entanto, os resultados obtidos para as variáveis dependentes para cada observador não foram diferentes dos apresentados na tabela 12.

**Tabela 12** – Comparação na IET do perímetro cefálico, dimensões ventriculares medidas, áreas e volumes estimados entre o subgrupo de RNPT com diagnóstico de LPVNQ e o subgrupo sem esse diagnóstico.

	Com LPVNQ	Sem LPVNQ	p
<b>Idade pós-menstrual (semanas)</b>	39.8 (1.3)	40.7 (1.4)	<0.04
<b>Perímetro cefálico (cm) <sup>§,†</sup></b>	34.5 (2.2)	35.9 (1.7)	<0.02*
<b>Volume craniano (cm<sup>3</sup>) <sup>§§,†</sup></b>	384 (57)	428 (62)	<0.02 <sup>#</sup>
<b>Volume cerebral (cm<sup>3</sup>) <sup>§§,†</sup></b>	327 (51)	351 (45)	NS
<b>Área coronal dos ventrículos laterais (cm<sup>2</sup>) <sup>§,‡</sup></b>	0.34 (0.22)	0.31 (0.18)	NS
<b>Distância talamo-occipital (cm) <sup>§,†</sup></b>	2.1 (0.4)	2.0 (0.3)	NS
<b>Comprimento do corpo caloso (cm) <sup>§,‡</sup></b>	4.7 (0.3)	4.9 (0.3)	NS
<b>Espessura do corpo caloso (cm) <sup>§,†</sup></b>	2.3 (0.4)	2.3 (0.3)	NS
<b>Largura dos núcleos cinzentos da base (cm) <sup>§,†</sup></b>	4.2 (0.3)	4.3 (0.2)	NS

Valores descritos como média (desvio padrão); <sup>§</sup> Valores medidos; <sup>§§</sup> Valores estimados; <sup>†</sup> teste t para amostras independentes; <sup>‡</sup> Teste de Mann-Whitney; \* Significativo após correcção para a IPM; <sup>#</sup> Não significativo após correcção para a IPM.

#### 6.2.4 Discussão

Neste estudo não foram encontradas diferenças significativas no volume cerebral estimado nem nas medições de estruturas cerebrais e ventrículos na IET entre os grandes pré-termo com e sem o diagnóstico de LPVNQ. Tínhamos colocado a hipótese de que se a LPVNQ fosse um marcador de lesão da substância branca, os RN afectados teriam menores volumes cerebrais na IET que pudesse ser identificada através da utilização do nosso modelo tridimensional baseado nos diâmetros intracranianos subtraídos do espaço de liquor extra-cerebral.<sup>187</sup> Demonstrámos previamente que este método detecta volume cerebral significativamente inferior na IET para RN mais imaturos e grandes pré-termo LIG.<sup>187</sup> A incapacidade deste método para encontrar diferenças significativas no volume cerebral estimado dos grandes pré-termo com o diagnóstico de LPVNQ quando comparados com os restantes, também é suportada pela ausência de diferenças nas medições ventriculares e de diferentes estruturas cerebrais. Este estudo reforça a perspectiva de que o diagnóstico ecográfico de lesão significativa da substância branca peri-ventricular através da identificação de critérios compatíveis com o diagnóstico de LPVNQ pode ser falível.

Foi detectada uma pequena tendência para as medições de estruturas cerebrais serem menores e as medições ventriculares serem maiores no grupo com o diagnóstico de LPVNQ, sendo possível que a IET seja um momento ainda precoce para a detecção de diferenças apreciáveis no volume cerebral em crianças com lesão importante da substância branca peri-ventricular. Também encontrámos diferenças no perímetro cefálico e volume craniano estimado na IET, sendo que esta última desapareceu após correcção para a IPM.

O nosso estudo revelou que a IG, peso ao nascer e o perímetro cefálico ao nascer foram similares nos RN com e sem LPVNQ, embora existisse uma tendência para que os RN com LPVNQ serem mais imaturos e mais pequenos. Alguns factores de risco para lesão da substância branca, tais como o Apgar aos 5 minutos, CRIB, necessidade de ventilação mecânica e a DPC sugerem que os RN com LPVNQ se revelaram mais gravemente doentes. Por outro lado, vários factores relevantes para a lesão da substância branca, tais como o ser LIG, hipotensão com necessidade de suporte inotrópico, necessidade de corticóides pós-natais, persistência de canal arterial significativo, sépsis com agente isolado e NEC não variaram significativamente entre os dois grupos.

Não foi possível avaliar outros factores de risco conhecidos como a hipocapnia e as convulsões neonatais.<sup>198,199</sup> Em qualquer caso, não constituía objectivo deste estudo a avaliação de factores de risco para LPVNQ, mas os nossos dados mostram que muitos factores de risco clássicos de leucomalácia quística não mostraram ser mais frequentes nos RN com LPVNQ, suportando a visão de que este diagnóstico pode não ser um indicador fiável de lesão difusa da substância branca.

Mesmo quando são utilizadas definições muito claras como as sugeridas por de Vries,<sup>78</sup> o diagnóstico ecográfico de LPVNQ acarreta grande subjectividade, o que se traduziu neste estudo pelo muito baixo valor de *kappa* inter-observador, particularmente porque foram comparados dois observadores bastante experientes que concordaram previamente em utilizar a mesma definição. Esta baixa fiabilidade foi reportada igualmente por outros autores.<sup>189,190</sup> Diferenças técnicas, baixa fiabilidade inter-observador e a utilização de definições diferentes contribuem para diferenças muito significativas na incidência reportada de LPVNQ entre diferentes coortes de grandes pré-termo.

118

Esta baixa fiabilidade aconselha, por si só, prudência na utilização deste critério como base para informação prognóstica.<sup>122</sup> Riscos muito variáveis de um prognóstico desfavorável em RN com o diagnóstico de LPVNQ foram reportados por diferentes autores que utilizaram critérios diferentes para a intensidade da ecogenicidade<sup>116,122</sup> e para a duração mínima da presença de ecogenicidade significativa para o diagnóstico de LPVNQ.<sup>117,120,121,194,200</sup>

A diminuição do volume da substância branca secundária a factores perinatais e pós-natais parece ser um dos elementos subjacentes ao menor volume cerebral do grande pré-termo encontrado por alguns autores.<sup>142,201</sup> Coloca-se a questão de saber se a lesão da substância branca peri-ventricular do grande pré-termo é invisível ou se, por outro lado, pode ser antecipada pela hiperecogenicidade peri-ventricular persistente ao longo das primeiras semanas de vida. A baixa fiabilidade encontrada quando se comparou o diagnóstico ecográfico de LPVNQ com a RM, considerado o exame *gold standard* para o diagnóstico *in vivo* de lesão difusa da substância branca,<sup>202</sup> sugere que provavelmente não é suficientemente fiável. Por outro lado, o diagnóstico de lesão difusa da substância branca com recurso a sequências

convencionais de RM, considerado muito promissor quando foi descrito o conceito de DEHSI (*Diffuse Excessive High Signal Intensity*) para os grandes pré-termo na IET, <sup>135,138,166</sup> mas a ausência de repercussões inequívocas no desenvolvimento motor ou cognitivo <sup>132-134</sup> colocam em causa a possibilidade de que a lesão difusa da substância branca de menor intensidade possa ser diagnosticada de modo fiável quer por ecografia cerebral, quer por sequências convencionais de RM, embora seja necessário ressaltar que alguns défices associados a estes achados imagiológicos possam ser difíceis de identificar sem o seguimento a mais longo prazo. Por outro lado, existe evidência crescente de que as técnicas avançadas de RM são mais eficazes na quantificação da lesão da substância branca na IET, e existe comprovada relevância prognóstica demonstrada para algumas dessas técnicas. A técnica de tensor-difusão, permite a avaliação da difusão das moléculas de água a um nível micro-estrutural, <sup>140,202</sup> reflectindo pré-mielinização e mielinização, <sup>137</sup> podendo ser encontradas alterações em crianças sem lesões cerebrais significativas nas sequências convencionais. <sup>202</sup> A quantificação do coeficiente de difusão aparente mostrou uma correlação inversa com o quociente global de neurodesenvolvimento aos 2 anos. A técnica do tensor-difusão é igualmente a base das ferramentas de tractografia que podem ser muito úteis na identificação de problemas nas principais vias cerebrais, podendo fornecer informação independente do utilizador sobre a lesão da substância branca na IET mesmo na ausência de lesões focais. <sup>203</sup>

Uma diminuição do volume cerebral nos grandes pré-termo na IET tem vindo a ser reportada de forma consistente como sendo uma provável consequência de lesão difusa da substância branca. <sup>142,171</sup> Foram descritas diferenças significativas entre grupos de grandes pré-termo na IET e controlos de termo com recurso a RM <sup>142</sup> e a ecografia cerebral, <sup>127,187</sup> e uma boa capacidade de predição do prognóstico foi associada à constatação de menor volume cerebral em diversos estudos. <sup>127,142,161</sup>

Neste estudo não foram encontradas diferenças nos volumes cerebrais estimados na IET entre grandes pré-termo com LPVNQ e grandes pré-termo com ecografias consideradas normais. Este achado reforça o argumento de que o diagnóstico isolado de LPVNQ não deve ser usado na discussão do prognóstico neurológico com os pais, uma vez que parece não identificar de forma fiável um grupo de doentes com risco particular de problemas no seu

neurodesenvolvimento. Por outro lado, a identificação dos grandes pré-termo que apresentam menor crescimento cerebral na IET, apesar da ausência de lesões cerebrais major quer na ecografia cerebral, quer na RM, pode ajudar na identificação daqueles que se encontram em risco particular de problemas no seu neurodesenvolvimento e justificam programas de seguimento e reabilitação mais intensivos.





## 6.3 Avaliação ecográfica das dimensões do cerebello na idade equivalente ao termo

---

Baseado no artigo científico original:

André M. Graça, Ana Filipa Geraldo, Kátia Cardoso, Frances Cowan  
**The preterm cerebellum at term age: ultrasound measurements are not different from infants born at term.**  
*Pediatr Res* 2013 (doi:10.1038/pr.2013.154)

### 6.3.1 Introdução e objectivos

O ambiente extra-uterino é adverso para o desenvolvimento cerebral do grande pré-termo.<sup>204–206</sup> O aumento da sobrevivência dos grandes prematuros que se tem vindo a verificar nos últimos anos foi acompanhado de uma tendência para um aumento da sobrevivência com sequelas no neurodesenvolvimento,<sup>207</sup> apesar de dados mais recentes apontarem para um prognóstico mais favorável nos recém-nascidos muito prematuros nascidos nesta década, quando comparados com os nascidos na década de 1990.<sup>208</sup> As sequelas no neurodesenvolvimento dos grandes pré-termo podem ser parcialmente previstas pela presença de lesões *major* detectáveis por ecografia cerebral<sup>98</sup> ou por RM,<sup>22,167</sup> quer sejam supratentoriais, quer cerebelosas. Mesmo na ausência destas lesões, o crescimento cerebral supratentorial reduzido dos RN pré-termo na IET foi demonstrado com recurso a RM<sup>142,171</sup> e por ecografia cerebral.<sup>127,187</sup> No entanto, o valor preditivo desse crescimento cerebral reduzido para o prognóstico neurológico ainda não se encontra claramente definido.<sup>127,142,161</sup>

Em contraste com o descrito para o crescimento cerebral supratentorial, o crescimento do cerebelo do grande pré-termo parece estar preservado até à IET na ausência de lesão supratentorial significativa,<sup>169,209</sup> apesar de alguns estudos terem apontado para realidades diferentes.<sup>210,211</sup> Estudos realizados durante a infância a crianças nascidas pré-termo sugerem menores dimensões do cerebelo em relação a crianças nascidas de termo, e que essas menores dimensões se associam a alterações no neurodesenvolvimento.<sup>103,209,212,213</sup> Não é completamente conhecido se uma agressão durante o período neonatal no grande pré-termo pode originar posteriormente alterações do desenvolvimento cerebeloso na infância, mesmo em crianças com dimensões cerebelosas normais na IET.<sup>212,213</sup>

Os estudos sobre as dimensões cerebelosas têm sido feitos quase exclusivamente com recurso a RM. O objectivo central deste estudo foi avaliar as dimensões do cerebelo na IET utilizando ecografia cerebral em grandes pré-termo sem lesões cerebrais *major*, e compará-las com um grupo de controlo composto por RNT saudáveis. Adicionalmente pretendeu-se comparar as dimensões do cerebelo na IET em grandes pré-termo mais e menos imaturos e em grandes pré-termo LIG e AIG. Também se pretendeu avaliar se determinados aspectos clínicos do período neonatal se associam às dimensões cerebelosas observadas na IET.

### **6.3.2 Metodologia**

Neste estudo foram avaliadas de forma prospectiva as dimensões do cerebelo em dois grupos: 1) Uma coorte de grandes pré-termo nascidos até às 32 semanas de IG, que foram avaliados na IET; 2) Um grupo de RNT saudáveis avaliados na sua primeira semana de vida.

O estudo foi realizado na UCIN-HSM, uma UCIN terciária que constitui um centro de referência para neurologia neonatal, neurocirurgia e doenças metabólicas na zona sul de Portugal. Foi obtido consentimento informado escrito para cada caso ou controlo e o estudo foi previamente aprovado pela Comissão de Ética do hospital.

Os grandes pré-termo com problemas neurológicos ou alterações ecográficas significativas (excepto hemorragia isolada da matriz germinativa ou hiperecogenicidade periventricular transitória) foram excluídos. Os RN LIG (peso ao nascer abaixo do percentil 10 para a IG nos gráficos de Babson e Benda actualizados<sup>174</sup>) não foram excluídos, mas foram também avaliados em separado.

O grupo de controlo foi composto por RNT saudáveis nascidos no HSM e internados pelo menos 72 horas, alguns com icterícia, outros a fazer antibióticos para suspeita não comprovada de infecção neonatal e outros com quadros respiratórios ligeiros e transitórios. A mediana do índice de Apgar no grupo de controlo foi de 9 ao primeiro minuto e de 10 aos 5 minutos. Nenhum destes recém-nascidos apresentava alterações na ecografia cerebral, que foi realizada especificamente para o estudo e nenhum apresentou sintomatologia neurológica.

Os dados clínicos foram colhidos prospectivamente através do preenchimento de um formulário, nomeadamente:

- 1) Dados pré-natais: crescimento fetal, alterações ecográficas, patologia materna, indução maturativa;
- 2) Dados acerca do parto e risco neonatal: IG, peso ao nascer, reanimação, índice de Apgar, índice CRIB<sup>175</sup>;
- 3) Dados neonatais: duração da ventilação invasiva / não invasiva, DPC (definida pela necessidade de oxigénio suplementar às 36 semanas de IPM), corticóides pós-natais para a DPC, hipotensão com necessidade de suporte inotrópico, sépsis com agente isolado, NEC, dias de nutrição parentérica, PCA com necessidade de tratamento médico ou cirúrgico, ROP.

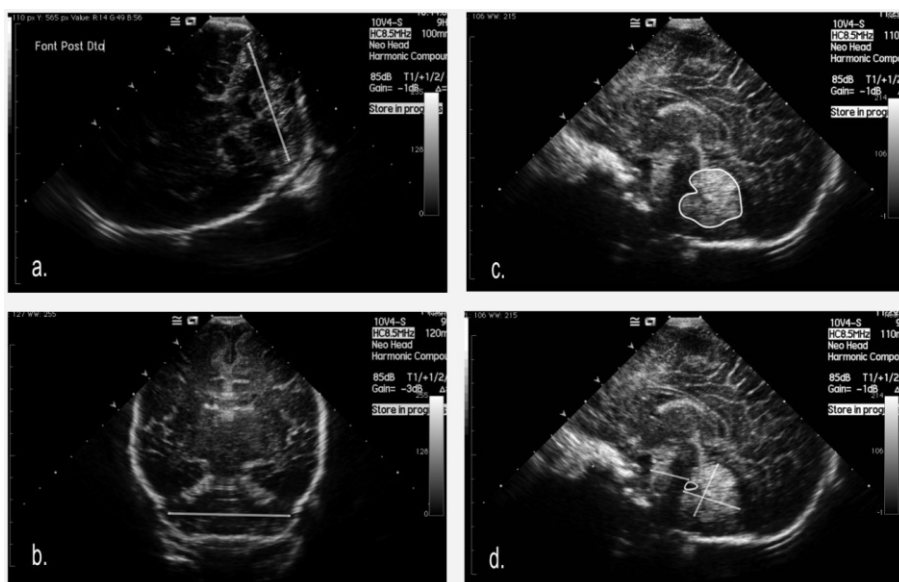
Todas as imagens foram adquiridas pelo mesmo autor (AG) com recurso a um ecógrafo *Siemens Acuson Sequoia*® com uma sonda 10v4 ajustada para uma frequência de 8.5MHz e guardadas digitalmente em formato DICOM. Os exames dos grandes pré-termo foram efectuados ao abrigo do protocolo da UCIN. Os exames dos RNT foram feitos especificamente para o estudo, tendo-se evitado as primeiras 72 horas para minimizar os potenciais efeitos da moldagem craniana nas medições. Foram utilizados o plano sagital e o plano coronal posterior, através da fontanela anterior, assim como um plano coronal

através da fontanela mastóide para a avaliação do diâmetro transversal do cerebelo (DTC) em alguns casos; no entanto tinha sido demonstrado previamente pelo nosso grupo que estas medições pela fontanela mastóide se correlacionam bem com as obtidas pela fontanela anterior em grandes pré-termo na primeira semana de vida<sup>79</sup> e essa fiabilidade foi novamente testada na IET para este estudo.

As medições foram efectuadas pelo mesmo autor (AG) numa estação de trabalho equipada com o programa *ImageArena*® na versão 2.9. Foram medidas as seguintes estruturas e espaços de liquor (Figura 18):

- **Diâmetro transversal do cerebelo (DTC)** no plano coronal, através da fontanela anterior (DTCa), de acordo com a descrição de Makhoul e col.<sup>80</sup> ou através da fontanela mastóide (DTCm), de acordo com a descrição de Davies e col.<sup>81</sup>;
- **Diâmetro antero-posterior do vérmis ( $D_{APV}$ )** no plano sagital, de acordo com a descrição de Cuddihy e col.<sup>82</sup>;
- **Altura do vérmis ( $A_{LV}$ )** no plano sagital, de acordo com a descrição de Pogliani e col.<sup>83</sup>;
- **Área do vérmis ( $A_{RV}$ )** no plano sagital, não descrita previamente na literatura, que foi medida de forma automática pelo programa após desenho manual da periferia do vérmis, excluindo as amígdalas cerebelosas;
- **Diâmetro antero-posterior da ponte ( $D_{APP}$ )** no plano sagital, medida linearmente entre o bordo anterior do vérmis, acima do IV ventrículo até ao limite anterior da ponte, de forma análoga a medida descrita previamente por Achiron e col. em ecografia fetal<sup>214</sup>;
- **Área sagital do 4º ventrículo ( $A_{4V}$ )** no plano sagital, não descrita previamente na literatura, que foi medida de forma automática pelo programa após desenho manual da periferia do 4º ventrículo;
- **Profundidade do 4º ventrículo ( $P_{4V}$ )** no plano sagital, não descrita previamente na literatura, medida linearmente entre a base do 4º ventrículo (anterior) e o seu vértice (posterior);
- **Altura da cisterna magna (ACM)** no plano sagital, medida da parte intracraniana do bordo posterior do buraco magno até ao bordo inferior do vérmis; uma medição neonatal desta estrutura foi descrita na década de 1980<sup>215</sup>, mas a metodologia usada foi construída para

lidar com problemas técnicos dos aparelhos de então, não podendo ser reproduzida com os aparelhos modernos.



**Figura 18** – Exemplos das imagens cerebelosas e das principais medições: a) Plano coronal através da fontanela mastóide mostrando o DTC; b) Plano coronal através da fontanela anterior, mostrando o DTC; c) Plano sagital mediano através da fontanela anterior mostrando a  $A_{RV}$ ; d) Plano sagital mediano através da fontanela anterior mostrando o  $D_{APV}$ , a  $A_{R4V}$ ,  $A_{LV}$  e o  $D_{APV}$  (reproduzido com permissão da referência <sup>271</sup>).

A análise estatística foi realizada com recurso ao programa *IBM® SPSS® statistics®* versão 19. A aproximação à normalidade das amostras estudadas foi avaliada com o teste de Shapiro-Wilk. As comparações entre grupos de variáveis numéricas foram efectuadas com o teste *t* para amostras independentes quando ambos os grupos apresentavam distribuição aproximadamente normal, ou com teste de Mann-Whitney quando pelo menos um dos grupos não apresentava essa distribuição. As correcções para variáveis de confundimento foram realizadas através de análise ANCOVA. As correlações entre variáveis explicativas numéricas e variáveis dependentes numéricas foram efectuadas com as correlações de Pearson ou de Spearman, de acordo com a distribuição dos dados. Para a avaliação da relevância de

variáveis explicativas significativas em análise univariada foram aplicados modelos de regressão linear múltipla.

As fiabilidades intra e inter-observador das medições foram avaliadas pela repetição das medições (após ocultação das medições originais) aplicando o CCI modelo misto para concordância absoluta. As repetições foram feitas em pelo menos 10% das medições pelo mesmo observador para a análise da fiabilidade intra-observador, e em pelo menos 25% das medições por outro observador (AFG) para a análise da fiabilidade inter-observador. O grau de concordância foi classificado, usando a escala descrita por Brennan<sup>183</sup>, como bom se o CCI se situasse entre 0.61-0.80 e muito bom se o CCI fosse superior a 0.80.

### **6.3.3 Resultados**

Para este estudo foram avaliados 126 RN, entre os quais 70 grandes pré-termo na IET e 56 RNT na sua primeira semana de vida (Tabela 13). Os grandes pré-termo tinham um peso ao nascer significativamente inferior, nasceram mais frequentemente por cesariana, apresentaram índices de Apgar mais baixos e valores de CRIB mais elevados. Nenhum RNT foi ventilado invasivamente ou teve sépsis com agente isolado. Por outro lado, 44% dos grandes pré-termo foram ventilados e 28% tiveram pelo menos um episódio de sépsis com agente isolado na hemocultura. Não se verificaram alterações significativas entre os grupos para o género ou o facto de ser LIG.

A ecografia cerebral foi realizada numa idade média de 12 semanas nos grandes pré-termo e numa idade média de 5 dias nos RNT. Nenhum RNT fez ecografia cerebral antes das 48 horas. A IPM na data da ecografia cerebral foi semelhante entre os grupos. O peso e comprimento na data da ecografia cerebral foi menor nos grandes pré-termo, enquanto o perímetro cefálico foi 9 mm maior nos grandes pré-termo (Tabela 13).

**Tabela 13** – Características dos doentes avaliados na coorte dos grandes pré-termo e no grupo de controlo.

	<b>Pré-termo</b>	<b>Termo</b>	<b>p</b>
<b>n</b>	<b>70</b>	<b>56</b>	
<b>Peso ao nascer (gramas) <sup>a</sup></b>	1073 (510-1515)	3191 (2385-4445)	<0.001
<b>Idade gestacional (semanas) <sup>a</sup></b>	28.6 (24-32)	39.2 (37-42)	<0.001
<b>Leve para a idade gestacional <sup>b</sup></b>	19%	13%	NS
<b>Género masculino <sup>b</sup></b>	54%	61%	NS
<b>Parto por cesariana <sup>b</sup></b>	74%	53%	<0.02
<b>Índice de Apgar 1 minuto <sup>c</sup></b>	8 (1-10)	9 (3-10)	<0.001
<b>Índice de Apgar 5 minutos <sup>c</sup></b>	10 (3-10)	10 (8-10)	<0.01
<b>Índice CRIB <sup>c</sup></b>	1 (0-11)	0 (0-4)	<0.001
<b>Ventilação invasiva <sup>b</sup></b>	46%	0%	<0.001
<b>Doença pulmonar crónica <sup>b</sup></b>	17%	0%	<0.002
<b>Hipotensão com inotrópicos <sup>d</sup></b>	7%	0%	NS
<b>Persistência canal arterial <sup>b</sup></b>	26%	0%	<0.001
<b>Enterocolite necrosante <sup>d</sup></b>	6%	0%	NS
<b>Sépsis com agente isolado <sup>b</sup></b>	27%	0%	<0.001
<b>Idade (dias) <sup>*,a</sup></b>	84 (49-124)	5 (2-9)	<0.001
<b>Idade pós-menstrual (semanas) <sup>e,a</sup></b>	40.2 (37-44)	39.9 (38-43)	NS
<b>Peso (gramas) <sup>e,f</sup></b>	2821 (1730-4000)	3176 (2235-4570)	<0.001
<b>Comprimento (cm) <sup>e,f</sup></b>	46.7 (40-53)	49.2 (45-52)	<0.001
<b>Perímetro cefálico (cm) <sup>e,f</sup></b>	35.4 (30-40)	34.5 (32-38)	<0.01

<sup>a</sup> Apresentado como média (intervalo), análise estatística com teste de Mann-Whitney;

<sup>b</sup> Apresentado como percentagem, análise estatística com teste de Qui-quadrado de Pearson;

<sup>c</sup> Apresentado como mediana (intervalo), análise estatística com teste de Mann-Whitney;

<sup>d</sup> Apresentado como percentagem, análise estatística com teste exacto de Fischer;

<sup>e</sup> Idade, idade pós-menstrual e dados da somatometria na data da ecografia;

<sup>f</sup> Apresentado como média (intervalo), análise estatística com teste t para amostras independentes.

Em comparação com os RNT, os grandes pré-termo na IET apresentaram um DTC menor (4.9 cm vs. 5.2 cm;  $p<0.001$ ), mas uma A<sub>R</sub>V superior (4.7 vs. 4.3 cm<sup>2</sup>;  $p<0.005$ ) e um D<sub>AP</sub>V superior (2.4 vs. 2.2 cm;  $p<0.001$ ). O D<sub>AP</sub>P foi superior em 1mm no grupo dos grandes pré-termo. As medições da AV, A4V, P4V e ACM não apresentaram diferenças significativas entre os grupos (Tabela 14).

Uma vez que se observou uma diferença entre os grupos para a IPM na data da ecografia cerebral, embora pequena e não significativa, foi testado um eventual efeito dessa diferença nos resultados usando a análise ANCOVA. As diferenças observadas nos valores médios para o DTC e para a A<sub>R</sub>V nos dois grupos não se alteraram após aplicar esta correcção para a IPM.

**Tabela 14** – Comparação das dimensões cerebelosas entre o grupo de grandes pré-termo e o grupo de controlo

	Pré-termo	Termo	p
<b>Idade gestacional ao nascer (semanas) <sup>§</sup></b>	28.6 (24-32)	39.2 (37-42)	<0.001
<b>Idade pós-menstrual na EcoTF (semanas) <sup>§§</sup></b>	40.3 (37-44)	39.9 (38-43)	NS
<b>Diâmetro transversal do cerebelo (cm) <sup>§§</sup></b>	4.9 (4.0-5.2)	5.2 (4.5-6.0)	<0.001
<b>Área do vérmis</b>	4.7 (3.2-6.4)	4.3 (3.2-5.7)	<0.005
<b>Diâmetro antero-posterior do vérmis (cm) <sup>§</sup></b>	2.4 (1.8-2.9)	2.2 (1.6-2.6)	<0.001
<b>Altura do vérmis (cm) <sup>§</sup></b>	2.4 (1.9-2.9)	2.3 (2.0-2.8)	NS
<b>Diâmetro antero-posterior da ponte (cm) <sup>§</sup></b>	1.8 (1.5-2.1)	1.7 (1.5-1.9)	<0.001
<b>Área do 4º ventrículo (cm<sup>2</sup>) <sup>§§</sup></b>	0.1 (0.0-0.2)	0.1 (0.0-0.3)	NS
<b>Profundidade do 4º ventrículo (cm) <sup>§§</sup></b>	0.4 (0.2-0.8)	0.4 (0.2-0.7)	NS
<b>Altura da cisterna magna (cm) <sup>§</sup></b>	0.6 (0.3-1.0)	0.6 (0.4-0.8)	NS

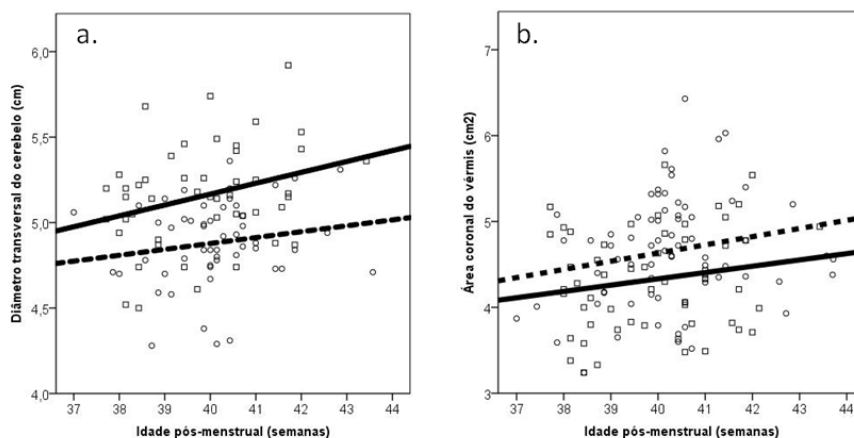
<sup>§</sup> Apresentado como média (intervalo), análise estatística com teste t para amostras independentes; <sup>§§</sup> Apresentado como média (intervalo), análise estatística com teste de Mann-Whitney

Demonstrámos previamente diferenças mensuráveis significativas na conformação craniana entre os grandes pré-termo e os RNT,<sup>187</sup> pelo que foi testada a hipótese das medições do cerebelo poderem ser influenciadas pelo formato craniano, aplicando correcção dada pela análise ANCOVA para as duas variáveis principais com o(s) diâmetro(s) cranianos que as podem influenciar:

- Após correcção do DTC para o diâmetro biparietal, verificou-se não existir diferença significativa entre os dois grupos (5.0 vs. 5.1; NS);
- Após correcção da A<sub>R</sub>V para a altura craniana e diâmetro antero-posterior do crânio, verificou-se não existir diferença significativa entre os dois grupos (4.5 vs. 4.6cm<sup>2</sup>; NS).



Apesar de não existirem diferenças significativas na IPM entre os dois grupos, procurou-se avaliar qual a evolução das medições em relação à IPM nos dois grupos. Verificámos que as dimensões do cerebello aumentaram com a IPM de forma similar nos dois grupos para o DTC ( $\cong 0.6$  mm/semana) e para a  $A_{RV}$  ( $\cong 8\text{mm}^2/\text{semana}$ ) (Figura 19).



**Figura 19** – Gráficos demonstrando a relação entre as dimensões do cerebello (eixo dos yy) e a idade pós-menstrual no momento da ecografia: a) Diâmetro transversal do cerebello (cm) e b) Área coronal do vérmis (cm<sup>2</sup>). Os recém-nascidos pré-termo estão representados por círculos e os recém-nascidos de termo por quadrados. As linhas de ajustamento estão representadas a tracejado para os recém-nascidos pré-termo e a contínuo para o grupo de controlo.

### ***Análise de fiabilidade***

Foram efectuadas medições do DTC simultaneamente através da fontanela anterior e mastóide em 18 grandes pré-termo para confirmação da fiabilidade já demonstrada previamente em grandes pré-termo na primeira semana de vida. A diferença média entre as duas abordagens foi de -0.3mm (IC95% para a média = -0.7;+0.1mm) e o CCI de 0.943.

As fiabilidades intra e inter-observador foram boa ou muito boa para todas as medições, à excepção da fiabilidade inter-observador para a ACM (Tabela 15).

**Tabela 15** – Análise de fiabilidade intra e inter-observador para as medições efectuadas (CCI)

	Intra-observador	Inter-observador
<b>Diâmetro transversal do cerebello</b>	0.854†	0.593†
<b>Área do vérmis</b>	0.953†	0.809†
<b>Diâmetro antero-posterior do vérmis</b>	0.612†	0.812†
<b>Altura do vérmis</b>	0.917†	0.706†
<b>Diâmetro antero-posterior da ponte</b>	0.862†	0.860†
<b>Área do 4º ventrículo</b>	0.643†	0.826†
<b>Profundidade do 4º ventrículo</b>	0.779†	0.840†
<b>Altura da cisterna magna</b>	0.646†	0.256‡

†  $p < 0.001$ ; ‡  $p < 0.05$

### ***Efeito dos factores de risco clínico nas dimensões do cerebello do grande pré-termo***

A análise de subgrupos considerando os grandes pré-termo mais imaturos (nascidos antes das 28 semanas) e comparados com o grupo de controlo (Tabela 16) não revelou diferenças significativas para nenhuma das variáveis excepto para o DTC, que se revelou maior nos RNT (4.8 vs. 5.2 cm;  $p < 0.001$ ) antes da correcção para a conformação craniana, mas não após a aplicação desta correcção (5.0 vs. 5.1 cm; NS). Na comparação das dimensões cerebelosas entre os grandes pré-termo nascidos antes e após as 28 semanas nenhuma diferença foi encontrada à excepção de uma diferença marginalmente significativa na  $A_{RV}$  (Tabela 16).

O facto de ser LIG foi avaliado pela comparação dos grandes pré-termo LIG ( $n=13$ ) com os grandes pré-termo AIG ( $n=57$ ), assim como comparando os grandes pré-termo LIG com os RNT AIG ( $n=49$ ) (Tabela 16). Os dois subgrupos de grandes pré-termo tinham IG ao nascer semelhante. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grandes pré-termo LIG e AIG, excepto diferenças pequenas, mas estatisticamente significativas, para a  $A_{LV}$  (2.2 vs. 2.4 cm;  $p < 0.02$ ) e para o  $D_{AP}$  (1.7 vs. 1.8 cm;  $p < 0.03$ ). Após a exclusão dos RN LIG de ambos os grupos, os resultados são sobreponíveis aos encontrados na amostra total (Tabelas 14 e 17).

**Tabela 16** – Comparação das dimensões cerebelosas entre os grandes pré-termo mais imaturos, os mais maduros e o grupo de controle

	<28S	28-32S	p <sup>s</sup>	Termo	p <sup>ss</sup>
<b>Número de RN</b>	24	46		56	
<b>Idade gestacional ao nascer (semanas)</b>	26.6 (24-28)	29.7 (28-32)	<0.001	39.2 (37-42)	<0.001
<b>Idade pós-menstrual na EcoTF (semanas)</b>	40.2 (37-44)	40.3 (38-44)	NS	39.9 (38-43)	NS
<b>Diâmetro transversal do cerebelo (cm)</b>	4.8 (4.0-5.6)	4.9 (4.1-5.4)	NS	5.2 (4.5-6.0)	<0.001
<b>Área do vérmis (cm<sup>2</sup>)</b>	4.4 (3.2-5.5)	4.8 (3.6-6.4)	<0.05	4.3 (3.2-5.7)	NS
<b>Diâmetro antero-posterior do vérmis (cm)</b>	2.3 (1.8-2.7)	2.4 (2.0-2.9)	NS	2.2 (1.6-2.6)	NS
<b>Altura do vérmis (cm)</b>	2.3 (1.9-2.6)	2.4 (2.0-2.9)	NS	2.3 (2.0-2.8)	NS
<b>Diâmetro antero-posterior da ponte (cm)</b>	1.8 (1.5-2.0)	1.8 (1.6-2.1)	NS	1.7 (1.5-1.9)	NS
<b>Área do 4º ventrículo (cm<sup>2</sup>)</b>	0.1 (0.0-0.2)	0.1 (0.0-0.2)	NS	0.1 (0.0-0.3)	NS
<b>Profundidade do 4º ventrículo (cm)</b>	0.4 (0.2-0.8)	0.4 (0.2-0.8)	NS	0.4 (0.2-0.7)	NS
<b>Altura da cisterna magna (cm)</b>	0.6 (0.4-0.8)	0.7 (0.3-1.0)	NS	0.6 (0.4-0.8)	NS

Dados apresentados como média (intervalo), análise estatística com teste t para amostras independentes ou teste de Mann-Whitney conforme apropriado.

<sup>s</sup> Valor de p para a comparação entre grandes pré-termo abaixo das 28 semanas e grandes pré-termo acima das 28 semanas;

<sup>ss</sup> Valor de p para a comparação de grandes pré-termo com menos de 28 semanas e RNT.

**Tabela 17** – Comparação das medições do cerebelo entre grandes pré-termo LIG, AIG e controlos de termo AIG

	Pré-termo LIG		Pré-termo AIG		p <sup>†</sup>	Termo AIG		p <sup>‡</sup>
Número de RN	13		57			49		
Idade gestacional ao nascer (semanas)	28.9 (25-31)		28.5 (24-32)		NS	39.0 (37-42)		<0.001
Idade pós-menstrual na EcoTF (semanas)	40.1 (37-43)		40.3 (37-44)		NS	39.7 (38-43)		NS
Diâmetro transversal do cerebelo (cm)	4.8 (4.0-5.4)		4.9 (4.3-5.6)		NS	5.2 (4.5-6.0)		<0.001
Área do vérmis (cm <sup>2</sup> )	4.4 (3.6-5.4)		4.7 (3.2-6.4)		NS	4.3 (3.2-5.7)		<0.003
Diâmetro antero-posterior do vérmis (cm)	2.4 (2.1-2.6)		2.4 (1.8-2.9)		NS	2.2 (1.6-2.6)		<0.001
Altura do vérmis (cm)	2.2 (1.9-2.6)		2.4 (2.0-2.9)		<0.02	2.3 (2.0-2.8)		NS
Diâmetro antero-posterior da ponte (cm)	1.7 (1.5-1.9)		1.8 (1.6-2.1)		<0.03	1.7 (1.5-1.9)		<0.001
Área do 4º ventrículo (cm <sup>2</sup> )	0.1 (0.0-0.2)		0.1 (0.0-0.2)		NS	0.1 (0.0-0.3)		NS
Profundidade do 4º ventrículo (cm)	0.3 (0.2-0.5)		0.4 (0.2-0.8)		NS	0.4 (0.2-0.6)		NS
Altura da cisterna magna (cm)	0.6 (0.5-0.8)		0.6 (0.3-1.0)		NS	0.6 (0.4-0.8)		NS

Dados apresentados como média (intervalo). Análise estatística com o teste t para amostras independentes ou com o teste de Mann-Whitney conforme apropriado.

† Valor de p para as comparações entre grandes pré-termo LIG e AIG;

‡ Valor de p para comparações entre grandes pré-termo AIG e controlos de termo AIG.

Na análise bivariada dos factores de risco para um DTC menor, verificaram-se diferenças significativas para os grandes pré-termo que tiveram hipotensão com necessidade de suporte inotrópico (4.1 vs. 4.9 cm;  $p < 0.001$ ) e para os grandes pré-termo que tiveram NEC (4.4 vs. 4.9 cm;  $p < 0.01$ ), mas não se objectivaram diferenças significativas para aqueles que necessitaram de reanimação ao nascer ou de ventilação invasiva, ou para aqueles que tiveram PCA, sépsis com agente isolado ou DPC. Foram encontradas correlações fracas ou não significativas para a IG, peso ao nascer, CRIB ou número de dias de ventilação com o DTC na IET. Num modelo de regressão linear dos factores de risco para DTC menor mantiveram-se significativos como variáveis explicativas ( $R^2$  ajustado=0.478,  $p < 0.001$ ): número de dias de ventilação ( $B=0.008$ ,  $p < 0.05$ ), NEC ( $B=-0.302$ ,  $p < 0.05$ ), hipotensão ( $B=-0.701$ ,  $p < 0.001$ ) e IG ( $B=0.056$ ,  $p < 0.02$ ).

Na análise bivariada de factores de risco para  $A_{RV}$  menor apenas foi significativo o facto de o RN ter sido sujeito a ventilação invasiva (4.5 vs. 4.8 cm<sup>2</sup>;  $p < 0.02$ ). Num modelo de regressão linear com as variáveis explicativas ( $R^2$  ajustado do modelo=0.113,  $p < 0.01$ ) apenas o peso ao nascer se manteve significativo como variável explicativa ( $B=0.001$ ,  $p < 0.01$ ).

### 6.3.4 Discussão

Os dados ecográficos deste estudo sugerem que existe uma conservação relativa do crescimento do cerebelo até à IET nos grandes pré-termo sem lesões cerebrais significativas. Estes achados estão em linha com os estudos de RM que demonstram que o volume do cerebelo dos grandes pré-termo na IET está conservado na ausência de lesão supratentorial significativa.<sup>169,209,216</sup> Este efeito de conservação das dimensões do cerebelo mantém-se quando se analisam os RN mais imaturos da coorte, assim como quando se estudam os recém-nascidos LIG. Dado que neste estudo foram excluídos os RN com lesões significativas na ecografia cerebral, não é possível tirar conclusões acerca do efeito das lesões supratentoriais nas dimensões do cerebelo que foi descrito por vários autores com recurso à RM.<sup>211,217</sup> Mesmo na ausência de lesões cerebrais significativas, uma influência limiar da lesão difusa da substância branca em RM sobre as dimensões do cerebelo foi descrito por Shah.<sup>209</sup>

Nesta amostra verificou-se que os grandes pré-termo na IET apresentavam uma  $A_RV$  maior mas um DTC inferior. Estes dados podem ser parcialmente explicados pela conformação craniana do grande pré-termo na IET, que é significativamente mais alongada e estreita quando comparada com a do RNT, tal como foi previamente reportado pelo nosso grupo.<sup>187</sup> A aplicação de um modelo de correcção dos valores do DTC e da  $A_RV$  para as dimensões intracranianas, que sejam susceptíveis de interferir com essas medições, permitiu concluir que as diferenças verificadas entre os grupos para essas duas dimensões do cerebelo na IET deixaram de ser significativas, sugerindo a existência de uma dimensão global do cerebelo similar entre os dois grupos. A sugestão da preservação do crescimento cerebeloso até à IET neste grupo de grandes pré-termo é ainda suportada pelo padrão de aumento das dimensões do cerebelo com a IPM na IET, que é similar entre os grupos (Figura 19).

Encontram-se descritos factores de risco clínicos para a ocorrência de menores dimensões do cerebelo na IET, para além das lesões cerebrais ou cerebelosas significativas,<sup>216</sup> nomeadamente a exposição a corticoterapia pós-natal, necessidade de intubação precoce e hipotensão<sup>217</sup> e PCA. Na nossa coorte estas complicações ocorreram com pouca frequência, mas a hipotensão com necessidade de terapêutica com aminas vasoactivas foi um factor de risco significativo para menor DTC e apresentou uma tendência não significativa para menor  $A_RV$ . A PCA, DPC e exposição a corticoterapia pós-natal não se associaram a dimensões cerebelosas diferentes. A NEC foi igualmente um factor de risco significativo para um TCD menor na análise bivariada e num modelo de regressão. Esta redução das dimensões do cerebelo em grandes pré-termo com NEC encontra-se em linha com dados previamente apresentados desta amostra que demonstraram uma diminuição muito significativa do volume cerebral estimado dos grandes pré-termo com NEC.<sup>187</sup>

Apesar de ter sido verificada uma diferença estatisticamente significativa de 1mm para o  $D_{AP}$  a favor dos grandes pré-termo na IET, esta diferença pode ser devida apenas à conformação craniana dos grandes pré-termo na IET e não a uma diferença real na dimensão da ponte. O facto de não dispormos de outra medição da ponte, efectuada noutro eixo, não permite fazer mais considerações sobre a dimensão da ponte.

Também não foi encontrada qualquer diferença significativa entre os grandes pré-termo e os RNT para a ACM. Este achado difere em relação à dimensão do EEC supratentorial descrito previamente nesta mesma amostra,<sup>187</sup> que apresenta uma dimensão muito superior nos grandes pré-termo na IET. Esta discrepância entre a dimensão do EEC supratentorial e a ACM também suporta a conclusão de que a dimensão do cerebelo se encontra relativamente preservada na IET.

A análise das fiabilidades intra e inter-observador é muito importante para a aplicação futura de um conceito que possa vir a ser aplicado clinicamente. Neste estudo foi encontrada uma fiabilidade boa a muito boa para os parâmetros chave que permitiram definir o conceito. Apenas para a um parâmetro acessório, a ACM, se encontrou uma fiabilidade inter-observador apenas razoável. Este aspecto pode ser explicado pela ausência de pontos de referência inequívocos quer para o bordo posterior do buraco occipital, quer para o limite inferior do vérmis, já que nem sempre é possível distinguir claramente os ecos provenientes das amígdalas cerebelosas nessa região, que não devem ser considerados para esta medição.

A comparação do DTC medido através da fontanela anterior e da fontanela mastóide demonstrou a mesma excelente concordância que já tinha sido por nós demonstrada em grandes pré-termo durante a primeira semana de vida.<sup>79</sup> Ocasionalmente pode ser difícil fazer medições adequadas do DTC por uma das abordagens, pelo que a confirmação de que a medição efectuada por qualquer uma das vias pode ser utilizada reforça a valia e reprodutibilidade deste estudo.

O seguimento destas crianças manter-se-á até à idade escolar, de forma a avaliar se existe alguma relação entre as medições do cerebelo (assim como de outras medições efectuadas) e o neurodesenvolvimento. Uma vez que os valores observados para as dimensões do cerebelo foram semelhantes entre o grupo de grandes pré-termo e o grupo de controlo, não se espera um valor discriminativo muito significativo para as dimensões do cerebelo no que diz respeito ao prognóstico. No entanto, os nossos resultados podem ajudar a estabelecer tabelas de valores normais para estas medições, o que pode vir a ser muito útil na identificação de hipoplasia do cerebelo localizada ou difusa, resultante do efeito atrófico secundário a lesões supratentoriais, que podem

ou não ser evidentes em ecografia cerebral. Os grandes pré-termo com hipoplasia do cerebelo na IET podem estar em risco acrescido de problemas no seu neurodesenvolvimento<sup>218,219</sup> e podem beneficiar quer de uma RM na IET para melhor definição de aspectos patológicos que possam ajudar no estabelecimento de um prognóstico, quer de um seguimento mais intensivo que permita detectar precocemente alguma alteração e definir um programa de reabilitação mais adequado.



## 6.4 Contributo da ecografia cerebral para a determinação da idade gestacional

---

Baseado no artigo científico original:

André M. Graça, Kátia Cardoso, João Costa, Frances Cowan  
**Assessment of gestational age using cerebellar measurements at cranial ultrasound: what is the best approach?**  
*Early Hum Dev* 2013; 89: 1-5.

### 6.4.1 Introdução e objectivos

A determinação pós-natal da IG pode ser complexa. As medições do cerebelo constituem uma ferramenta imprescindível na definição da IG na vida fetal,<sup>220-222</sup> existindo diversas publicações em que se descrevem diferentes abordagens para a utilização pós-natal das medições do cerebelo para definir a IG.<sup>80-84</sup> No entanto, estas medições pós-natais do cerebelo para a determinação da IG continuam a não ser utilizadas por rotina, apesar da sua mais fácil aplicabilidade e maior precisão quando comparada com a nova escala de Ballard.<sup>85</sup>

O objectivo deste estudo foi comparar a precisão de quatro medições do cerebelo previamente descritas como úteis para a determinação pós-natal da IG, utilizando a ecografia cerebral num grupo de grandes pré-termo sem lesões cerebrais *major*. Também procurámos determinar se estas medições podem

ser utilizadas com precisão idêntica em recém-nascidos LIG e em recém-nascidos com lesões cerebrais maior na primeira ecografia.

#### 6.4.2 Métodos

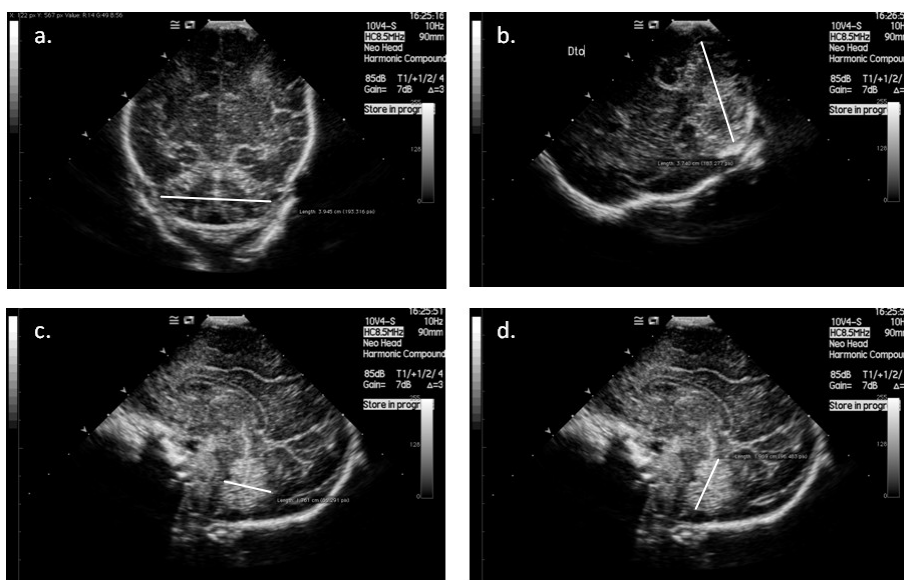
Foram estudados de forma prospectiva durante a primeira semana de vida todos os RN abaixo das 32 semanas nascidos na maternidade do HSM durante um período de 28 meses (Maio de 2008 a Agosto de 2010). A UCIN-HSM é uma unidade terciária que serve de centro de referência na zona sul do país para a neurologia neonatal, neurocirurgia e doenças metabólicas.

Foram estudados todos os RN para os quais a IG pode ser correctamente definida pelo conhecimento inequívoco da data da última menstruação em mulheres com ciclos regulares, data de fertilização *in vitro* e/ou pela datação obtida em ecografia pré-natal antes das 20 semanas de gestação. Os RN com patologia neurológica ou alteração na ecografia cerebral, excepto hemorragia isolada da matriz germinativa ou hiperecogenicidade peri-ventricular transitória, foram excluídos da parte inicial do estudo. Foi obtido consentimento informado escrito e o estudo foi previamente aprovado pela Comissão de Ética do CHLN-HSM.

As ecografias foram realizadas por um dos autores (AG) no âmbito do protocolo existente na UCIN utilizando um ecógrafo *Siemens Acuson Sequoia*® com uma sonda 10v4 programada para uma frequência de 8.5MHz. As imagens foram guardadas digitalmente e transferidas para uma estação de trabalho equipada com o programa *ImageArena*®, sendo efectuadas quatro medições do cerebelo (Figura 20), de acordo com as descrições originais de Cuddihy (D<sub>AP</sub>V),<sup>82</sup> Pogliani (A<sub>L</sub>V),<sup>83</sup> Makhoul (DTCa)<sup>80</sup> e Davies (DTCm).<sup>81</sup>

A IPM estimada para cada RN foi calculada usando a equação descrita para cada uma das medições<sup>80-83</sup> e comparada com a IPM na data da ecografia, obtida pela adição do número de dias de vida à IG ao nascer. A precisão de cada estimativa foi avaliada com recurso ao CCI modelo misto para concordância absoluta, sendo a fiabilidade classificada de acordo com a escala descrita por Brennan<sup>183</sup>, considerando-se muito boa se CCI superior a 0.80 e boa quando CCI se situa entre 0.61 e 0.80. As medições lineares do DTC

obtidas através das duas abordagens (fontanela anterior e fontanela mastóide) foram igualmente comparadas com recurso ao CCI.



**Figura 20** – Exemplos das medições usadas para as estimativas da IG: a) DTCa; b) DTCm; c) DAPV; d) A<sub>L</sub>V (reproduzido com permissão da referência <sup>79</sup>).

A amostra foi dividida entre os recém-nascidos LIG e AIG e foi efectuada comparação dos subgrupos. Considerou-se LIG um recém-nascido com peso ao nascer abaixo do percentil 10 para a IG, utilizando as curvas de Babson e Benda actualizadas.<sup>174</sup>

As fiabilidades intra e inter-observador foram avaliadas pela repetição cega das quatro medições pelo observador inicial (AG) e por um segundo observador com grande experiência em ecografia cerebral (JC) em 20% da amostra inicial, sendo as medições obtidas comparadas com recurso ao CCI modelo misto para concordância absoluta.

### 6.4.3 Resultados

Durante o período do estudo nasceram 112 grandes pré-termo abaixo das 32 semanas na nossa instituição. 32 recém-nascidos foram excluídos do estudo devido a IG incerta (4), patologia neurológica (19), incluindo alterações ecográficas durante o internamento, suspeita de seroconversão para agente do grupo TORCH durante a gestação (7) ou malformações congénitas não neurológicas (2). Os restantes 80 RN foram recrutados para o estudo, sendo 54% do género masculino. A IG média foi de 28 semanas e 4 dias e o peso ao nascer médio de 1067 gramas (Tabela 18). A idade média na data da ecografia foi de 5.7 dias e a IPM média na data da ecografia foi de 29 semanas e 3 dias.

**Tabela 18** – Comparação da precisão das estimativas para grandes pré-termo LIG e AIG

	Incluídos	LIG	AIG	Excluídos*
<b>Número</b>	80	14	66	32
<b>Peso ao nascer (gramas) §</b>	1067 (510-1515)	852 (537-1170)	1112 (510-1515)	1058 (570-1885)
<b>Idade gestacional (sem) §</b>	28.5 (24-32)	28.9 (25-32)	28.5 (24-32)	27.9 (24-31)
<b>Idade na ecografia (dias) §</b>	5.7 (2-11)	5,2 (2-7)	5.8 (2-11)	4.6 (1-11)
<b>Índice Apgar 1 minuto §§</b>	8 (1-10)	8 (3-9)	8 (1-10)	6 (2-10)
<b>Índice Apgar 5 minutos §§</b>	10 (3-10)	10 (3-10)	10 (6-10)	9 (2-10)
<b>CCI para as estimativas de IPM</b>	<b>DTCa</b>	0.115	0.173	0.150
	<b>DTCm</b>	0.825	0.809	0.627
	<b>D<sub>APV</sub></b>	0.761	0.778	0.782
	<b>A<sub>RV</sub></b>	0.632	0.677	0.631

\* Avaliação retrospectiva das ecografias dos RN excluídos quando disponíveis na estação de trabalho (22/32); § Peso ao nascer, idade gestacional e idade na ecografia apresentados como média (intervalo); §§ Índices de Apgar apresentados como mediana (intervalo)

Na nossa amostra a IG foi calculada por ecografia obstétrica precoce (57), data de fertilização *in vitro* (10) e pela data da última menstruação (13). Não foi verificada qualquer diferença na qualidade da estimativa da IG entre estes subgrupos, pelo que os resultados serão apresentados para a amostra total.

A precisão da estimativa da IPM usando as 4 medições do cerebelo e respectivas equações aplicando o CCI encontra-se descrita na tabela 18 e mostrada graficamente na Figura 20. As diferenças médias entre a estimativa e a IPM conhecida e o seu intervalo de confiança a 95% (IC 95%) encontram-se descritos na tabela 19.

**Tabela 19** – Definição da precisão de cada equação previamente descrita na amostra deste estudo

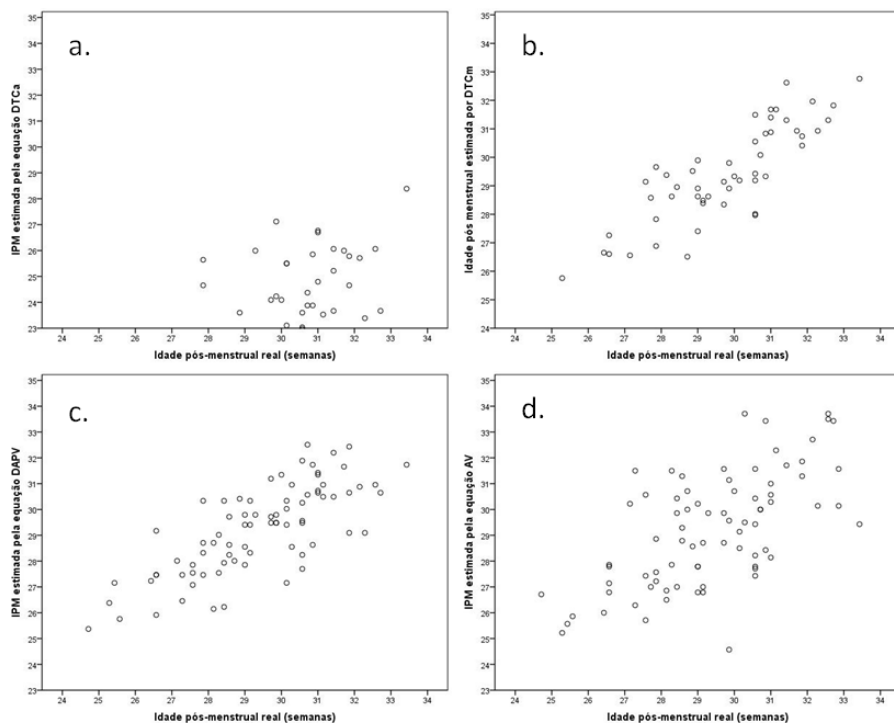
	Fontanela (plano)	IPM estimada		CCI	Equação	Ref.
		Média	IC95%			
<b>DTCa</b>	Anterior (coronal)	-49	±25	0.115	$GA = (TCDa - 0,279) / 0,142$	80
<b>DTCm</b>	Mastóide (coronal)	-2	±14	0.825	$GA = (4,7 \times TCDm) + 13,162$	81
<b>D<sub>AP</sub>V</b>	Anterior (sagital)	-1	±17	0.761	$GA = 16,99 + 7,76 \times VAPD$	82
<b>A<sub>L</sub>V</b>	Anterior (sagital)	-1	±25	0.632	$VH = -1.784 + 0.137 \times GA - 0.000019 \times GA^3$	83

Todas as equações menos uma (DTCa) forneceram estimativas muito boas da IPM, diferindo entre um a dois dias em relação à IPM real. Como demonstrado na Figura 21, apesar da precisão média adequada para 3 das equações (DTCm, D<sub>AP</sub>V e A<sub>L</sub>V) ser semelhante, a variância destas 3 estimativas é diferente. O intervalo de confiança a 95% para a DTCm é de ±13.8 dias, inferior ao intervalo de ±17.2 dias para o D<sub>AP</sub>V e ao intervalo de ±24.5 dias para a A<sub>L</sub>V. Estes aspectos traduzem-se igualmente no CCI de 0.825 calculado para o DTCm, superior ao CCI de 0.761 calculado para o D<sub>AP</sub>V e ao CCI de 0.632 calculado para a A<sub>L</sub>V. A equação para o DTCa subestima de forma significativa a IPM (média estimada 49 dias abaixo da IPM real), tal como demonstrado na Figura 20a.

A diferença média entre as duas medições do DTC obtidas através das fontanelas anterior e mastóide foi de 0.04cm (IC 95% ± 0.42 cm).

Os RN LIG (n=14) foram comparados com os RN AIG (n=66), sendo observados CCIs muito semelhantes nos dois subgrupos (Tabela 18). Também não foram encontradas diferenças significativas entre os géneros.

As imagens ecográficas obtidas em 22 RN com IG conhecida, mas que foram excluídos *a priori* por apresentarem alterações na ecografia cerebral (n=32) também foram analisadas, sendo encontrados CCIs muito similares aos da amostra principal (Tabela 18).



**Figura 21** – Gráficos de dispersão relacionado a IPM real e a estimada por cada equação: a) DTCa – diâmetro transversal do cerebelo via fontanela anterior; b) DTCm – diâmetro transversal do cerebelo via fontanela mastóide; c) DAPV – diâmetro antero-posterior do vérmis; d) AV – altura do vérmis (adaptado com permissão da referência <sup>79</sup>).

A fiabilidade intra-observador foi boa para o  $D_{APV}$  (CCI de 0.782) e muito boa para as restantes medições (CCIs de 0.923, 0.890 e 0.963 para DTCa, DTCm e AV, respectivamente). A fiabilidade inter-observador foi muito boa para todas as medições (CCIs de 0.902, 0.866, 0.818 e 0.819 para DTCa, DTCm,  $D_{APV}$  e AV, respectivamente).

#### 6.4.4 Discussão

A determinação da IG nos RN muito pré-termo é importante, uma vez que a IG é mais relevante que o peso ao nascer para a avaliação clínica, análise epidemiológica e prognóstico. A avaliação clínica da IG é complexa, muito dependente do observador e com uma margem de erro considerável, em especial nos RN mais imaturos.<sup>85,86</sup>

A ecografia cerebral transfontanelar é usada de modo generalizado nas UCIN dos países desenvolvidos e é realizada a todos os grandes pré-termo à cabeça, com incómodo mínimo para o recém-nascido, mesmo quando gravemente doente. As medições do cerebelo podem ser efectuadas em tempo real durante o exame ou posteriormente em imagens gravadas digitalmente. A IPM calculada pode ser rapidamente obtida a partir de uma medição usando uma folha de cálculo ou calculadoras personalizáveis disponíveis para a maioria dos *smartphones*.

Este estudo demonstra que três das quatro equações previamente descritas para a determinação pós-natal da IG<sup>81-83</sup> forneceram estimativas médias muito precisas da IPM na nossa amostra. A equação descrita para o DTCm<sup>81</sup> subestimou a IPM apenas por 2 dias com um IC 95% de  $\pm 13.8$  dias, o que implica uma precisão ainda superior à descrita no artigo original (IC 95% =  $\pm 16.3$  dias). Para além deste facto, a estimativa oferecida por esta equação é consideravelmente superior à descrita para a nova escala de Ballard (IC 95% =  $\pm 20$  dias).<sup>85</sup> O CCI para o DTCm confirma a excelente fiabilidade da equação na determinação da IPM no dia da ecografia.

A equação descrita para o DTCa<sup>80</sup> não forneceu, na nossa amostra, uma estimativa aceitável da IPM. Especulamos que as imagens obtidas nesse estudo, eventualmente relacionadas com a qualidade do ecógrafo, não permitiam uma definição clara dos limites do cerebelo, o que pode ter originado um erro sistemático com medições superiores às obtidas no presente estudo.

Por outro lado, os dados que obtivemos demonstram que a equação descrita para o DTCm pode ser usada para as medições do DTC obtidas através de qualquer uma das abordagens, uma vez que as medições encontradas por ambas foram muito semelhantes. Este aspecto é relevante, uma vez que a

utilização de janelas acústicas acessórias ainda não está generalizada e não vemos qualquer problema em aplicar a equação de Davies a uma medição do DTC obtida através da fontanela anterior.

Estudos em imagiologia fetal demonstraram que o DTC se correlaciona bem com a IG e que o seu aumento é linear durante o segundo trimestre.<sup>220–222</sup> Foi igualmente demonstrado que esta correlação não é afectada pelo género<sup>223</sup>, restrição do crescimento fetal<sup>224</sup>, gravidez múltipla<sup>225</sup> ou macrossomia fetal<sup>221</sup>. Os dados obtidos no grupo que avaliámos confirmam a fiabilidade do DTC na estimativa pós-natal da IPM em RN LIG e não LIG, tal como sugerido num estudo neonatal anterior.<sup>80</sup>

Apesar de inferior à fornecida pela equação do DTC<sub>m</sub>, a estimativa obtida nesta amostra para o D<sub>APV</sub> aplicando a equação descrita por Cuddihy<sup>82</sup> foi boa (estimativa média da IPM = -1 dia; IC 95% =  $\pm 17$  dias), sendo ainda melhor do que a referida na publicação original (IC 95% =  $\pm 21$  dias). No entanto, os limites do vérmis podem ser pouco claros em alguns recém-nascidos devido a desvios ligeiros do plano ecográfico em relação à linha média, o que pode tornar esta abordagem menos precisa que o DTC.

A equação para a A<sub>L</sub>V descrita por Pogliani<sup>83</sup> mostrou, nesta amostra, eficácia na estimativa média da IPM, mas apresentou uma variância elevada (Figura 20d). Este aspecto pode ter relação com dificuldades na obtenção de um plano precisamente mediano que permita claramente a distinção do bordo inferior do vérmis em relação às amígdalas cerebelosas.

Este estudo pretendeu determinar de forma prospectiva o melhor modo de estimar a IPM a partir de medições ecográficas do cerebelo, através da comparação das estimativas obtidas para quatro equações descritas previamente, utilizando para esse fim o mesmo conjunto de doentes. As imagens foram obtidas especificamente para este estudo pelo mesmo observador, tendo sido no entanto tomado o cuidado de avaliar a fiabilidade intra e inter-observador. A dimensão da nossa amostra é menor que as dos grupos estudados para estabelecer as equações, mas por outro lado é inteiramente prospectiva e limitada a RN com menos de 32 semanas de IG, o que não sucedeu com os estudos anteriores. Neste estudo, apesar de uma amostra de menor dimensão, foi encontrada uma estimativa mais precisa para o DTC<sub>m</sub> do que a descrita originalmente,<sup>81</sup> o que se pode relacionar com o



facto deste grupo de doentes ter sido recrutado especificamente para este estudo, ter sido avaliado por um só observador, e eventualmente pela utilização de um ecógrafo mais recente.

Numa fase inicial foram excluídos recém-nascidos com patologia intracraniana significativa de modo a evitar potenciais enviesamentos na estimativa da IG. No entanto, não tínhamos motivo para considerar que a estimativa a partir do DTC na primeira ecografia seria afectada de forma significativa pela presença de lesões supratentoriais *major*, dado que as medições foram efectuadas durante os primeiros dias de vida, portanto antes de algum efeito da patologia supratentorial sobre o crescimento cerebral se pudesse tornar evidente.<sup>169,206,211</sup> Para avaliar este aspecto foram avaliadas retrospectivamente as dimensões cerebelosas nas ecografias disponíveis de 22 dos 32 recém-nascidos excluídos inicialmente, verificando-se que a qualidade da estimativa é similar ao encontrado no grupo principal (Tabela 18). No entanto, sugere-se precaução nos casos em que na primeira ecografia exista evidência de lesão estabelecida, anomalia do desenvolvimento ou qualquer patologia que possa tornar a visibilidade do cerebelo menos bem definida, embora esta última situação possa em alguns casos ser ultrapassada pela utilização da janela mastóide.

Uma limitação da nossa investigação é a sua extensão apenas até às 32 semanas de IG. Estudos efectuados no feto demonstram utilidade do DTC até ao termo, apesar de a fiabilidade ser máxima durante o segundo trimestre.<sup>226</sup> Deve ser assinalado que apenas as análises de Pogliani<sup>83</sup> e Makhoul<sup>80</sup> incluíram recém-nascidos até ao termo. Dado que o crescimento do cerebelo acelera no terceiro trimestre,<sup>227</sup> não se pode assumir como válida a utilização de equações desenvolvidas com grupos de RN com IG inferiores. No entanto, este crescimento rápido de uma estrutura com limites bem definidos dá ao cerebelo uma utilidade potencial importante para a estimativa pós-natal da IG, sendo necessários estudos adicionais para avaliar a fiabilidade em grandes pré-termo mais maduros e no RNT.

Nos casos em que é conhecida a IG, a medição por rotina das dimensões do cerebelo permitirá a detecção de graus menos acentuados de hipoplasia do cerebelo, pelo que se recomenda a utilização para este fim das tabelas ou gráficos de percentis descritos originalmente,<sup>81-83</sup> devendo considerar-se o

diagnóstico de hipoplasia do cerebelo se uma medição tiver um valor abaixo do percentil 3 para a IG.

A lesão cerebelosa foi associada por vários autores a alterações do neurodesenvolvimento em grandes pré-termo.<sup>103,136</sup> A determinação da dimensão do cerebelo ao nascer e o seguimento do seu crescimento pós-natal permitirá detectar não apenas lesões focais evidentes do cerebelo, mas também um crescimento deficiente na ausência de tais lesões,<sup>136</sup> que permitirá obter informação importante para a previsão do prognóstico neurológico de cada recém-nascido.

Três equações previamente descritas para a estimativa da IG a partir de medições do cerebelo mostraram oferecer boas estimativas da IG nesta amostra e podem ser recomendadas. Apesar da equação descrita para o DTC através da fontanela anterior não poder ser recomendada, verificou-se através da obtenção de medições similares do DTC através de ambas as fontanelas que a equação descrita por Davies<sup>81</sup> pode ser usada para medições através de qualquer uma das abordagens. Esta última equação forneceu a melhor estimativa da IG a partir de medições do cerebelo, com um CCI excelente e um intervalo de confiança muito estreito quer em RN AIG, quer em RN LIG, constituindo um modo bastante mais simples e preciso do que as escalas clínicas para a determinação da IG.

# 7. Discussão geral

---

## 7.1 Contribuição dos resultados obtidos para esta área do conhecimento

O significado prognóstico das lesões cerebrais *major* detectáveis ecograficamente encontra-se relativamente bem definido<sup>20,98,155,158,228</sup>, estando indicada, na maioria dos casos, uma RM na IET para melhor definição das mesmas. Por outro lado, a eventual utilização sistemática de RM na IET para todos os grandes pré-termo não se justifica no momento actual porque não cumpre a maioria dos critérios definidos pela OMS<sup>229</sup> para se constituir como ferramenta de rastreio, dado que os seus achados potenciais não apresentam um significado prognóstico inequívoco.<sup>22,185</sup> Por outro lado, trata-se de um exame com riscos associados à sedação, muitas vezes necessária neste grupo etário,<sup>147,149</sup> os equipamentos não se encontram disponíveis de forma uniforme e os recursos no campo da intervenção precoce são limitados e deverão ser dirigidos para as crianças que apresentam inequivocamente situações de prognóstico adverso, a grande maioria das quais podem ser identificadas por ecografia cerebral. Por outro lado, não pode ser menosprezado o impacto potencial na família da informação obtida na RM, em especial quando a RM fornece um diagnóstico inesperado e com significado incerto,<sup>151,152</sup> o que é muito mais provável quando a ecografia cerebral é normal.

A necessidade de maximizar a qualidade de informação fornecida pela ecografia é inquestionável e o projecto de investigação ora apresentado procura trazer um contributo importante ao conhecimento nessa área. Por esse motivo, foi estudada deliberadamente uma coorte de grandes pré-termo com um risco neurológico relativamente reduzido, ou seja, aqueles que neste momento não têm indicação para RM por não apresentarem lesões cerebrais. Estes recém-nascidos apresentam um risco de sequelas *major* que é baixo, mas não nulo, e que se situará entre 4 e 8%, conforme a IG.<sup>28,93</sup> Este grupo corresponde a cerca de dois terços dos grandes pré-termo quando considerados globalmente<sup>28,93</sup>, o que concorre para a importância de

desenvolver uma estratégia que consiga filtrar este grupo de modo a identificar os que realmente apresentam risco acrescido, apesar de apresentarem padrões ecográficos considerados “normais” até à IET.

A relação entre o prognóstico neurológico adverso dos grandes pré-termo e o menor volume cerebral estimado por RM foi demonstrada,<sup>142</sup> assim como a diferença média de 11% entre o volume cerebral do grande pré-termo na IET e o volume cerebral do RNT. Por outro lado, já havia sido evidenciado de modo qualitativo que a identificação de sinais ecográficos de atrofia cerebral no grande pré-termo na IET se correlacionava com um prognóstico adverso.<sup>127</sup> A informação decorrente destes dois estudos, quando analisada em conjunto, leva à hipótese de investigação colocada inicialmente: será possível encontrar um modelo que permita estimar ecograficamente, mas de forma quantitativa, o volume cerebral?

Os resultados apurados sugerem fortemente que o desenvolvimento do modelo simples que propomos permite objectivar que, em média, os RNPT apresentam na IET um volume cerebral menor do que os RNT que é muito semelhante (redução de 10% face ao grupo de controlo) ao que foi descrito com recurso à RM por Inder *e col.*<sup>142</sup> Por outro lado, a associação entre os factores de risco clínicos habitualmente associados a um pior prognóstico (menor IG, LIG, CRIB, ventilação, DPC, hipotensão, nutrição parentérica prolongada, NEC, ROP) e o menor volume cerebral estimado, reforçam a validade do modelo proposto. As limitações técnicas deste modelo foram discutidas anteriormente, sendo que a impossibilidade de realização de RM contemporânea nesta coorte invalidou a comparação directa com o *gold standard* para a estimativa de volume. De qualquer forma, a avaliação das eventuais repercussões prognósticas a longo prazo do menor volume cerebral estimado será possível através da manutenção do seguimento prospectivo desta coorte até à idade escolar.

A utilização do diagnóstico ecográfico de lesão significativa da SBPV sem evolução para doença quística tem sido questionada por vários autores<sup>127,190,192,193</sup>, essencialmente porque a sua valorização comporta um certo grau de subjectividade, que se traduz em coeficientes de fiabilidade inter-observador sub-óptimos,<sup>230</sup> mesmo quando se utilizam critérios estritos quanto à intensidade<sup>192</sup> e duração<sup>117,194</sup> da hiperecogenicidade peri-ventricular.

No nosso estudo não ficou demonstrada qualquer relação com o volume cerebral estimado, o que associado à baixa fiabilidade entre observadores verificada nos levou a recomendar grande prudência na utilização desta informação para a previsão do prognóstico.

Por outro lado, a esperança depositada há cerca de uma década no diagnóstico de doença não quística da substância branca por RM, com a descrição do termo DEHSI (*Diffuse Excessive High Signal Intensity*),<sup>23,135</sup> acabou por não trazer o benefício esperado, que poderia até culminar numa maior força da corrente que pretende recomendar a realização de RM na IET a todos os grandes pré-termo. Este diagnóstico em RM não parece acarretar qualquer significado prognóstico motor ou cognitivo.<sup>132-134</sup> Assim sendo, e mesmo com a sugestão,<sup>231</sup> que não é muito discutível,<sup>191,193</sup> de que os grandes pré-termo que desenvolvem hiperecogenicidade significativa que persiste nas primeiras semanas pode corresponder a hipersinal na RM realizada no termo, os resultados encontrados pelo nosso grupo parecem reforçar a ideia de que não existe indicação para a realização de RM a estes recém-nascidos, salvo porventura na presença simultânea de hiperecogenicidade significativa e volume cerebral estimado muito reduzido na IET<sup>127</sup>.

Ao contrário do que foi descrito para o andar supratentorial, os estudos por RM sugerem que existe uma conservação relativa do crescimento do cerebelo até à IET nos grandes pré-termo sem lesões supratentoriais significativas.<sup>169,209,216</sup> Embora não tenha sido possível estabelecer um modelo tridimensional para o cerebelo, foi possível observar uma relativa conservação global das dimensões do cerebelo em ecografia na IET no grupo dos grandes pré-termo, quando comparado com as do grupo de controlo. Este achado está em linha com o descrito em RM, e contribui para estabelecer valores normais para estas medições, o que pode ser muito útil, por exemplo, para a identificação de hipoplasia do cerebelo, quer localizada, secundária a lesões focais, quer difusa, resultante do efeito atrófico secundário a lesões supratentoriais, que podem ou não ser evidentes em ecografia cerebral. De facto, grandes pré-termo com hipoplasia do cerebelo diagnosticada ecograficamente na IET podem estar em risco acrescido de compromisso no seu neurodesenvolvimento.<sup>218,219</sup> Um melhor esclarecimento dos achados ecográficos pode ser oferecido a estes recém-nascidos através de uma RM na IET, o que permitirá o estabelecimento mais preciso de um prognóstico.

A determinação da IG no grande pré-termo é importante, sendo a IG é mais relevante que o peso ao nascer para a avaliação clínica, análise epidemiológica e prognóstico. O conhecimento preciso da IG nem sempre está disponível e baseia-se habitualmente na ecografia obstétrica precoce ou na data exacta da última menstruação. Não estando disponível nenhum desses dados, o que ocorre em alguns casos, habitualmente recorre-se a escalas clínicas para a determinação da IG, como a escala de Ballard.<sup>85</sup> A avaliação clínica da IG é, no entanto, complexa, muito dependente do observador e com uma margem de erro considerável, em especial nos RN mais imaturos.<sup>85,86</sup> Apesar de já existirem diversos métodos ecográficos descritos para a determinação pós-natal da IG no grande pré-termo, a sua aplicação não é generalizada e, na ausência de informação credível relativa à IG, a atitude habitual varia entre a aplicação de um método de avaliação clínica (apesar da grande margem de erro referida) ou a redutora classificação de “IG desconhecida”. Foi, assim, objectivo de um dos estudos integrantes da presente dissertação, a análise comparativa da fiabilidade na determinação da IG de quatro das abordagens ecográficas previamente descritas na literatura.<sup>80,82,83,232</sup> Demonstrou-se na nossa amostra que três das quatro equações previamente descritas para a determinação pós-natal da IG<sup>81-83</sup> fornecem estimativas médias muito adequadas da IPM, ainda mais precisas que as descritas originalmente e muito mais precisas que as descritas para a escala de Ballard.<sup>85</sup> A vantagem adicional destes resultados para a generalidade dos grandes pré-termo é o conhecimento das dimensões normais em função da IG para o diagnóstico neonatal de hipoplasia do cerebelo, a qual pode ter implicações prognósticas importantes.<sup>136</sup>

Em suma, foram avaliadas quatro potencialidades distintas da ecografia cerebral que não são neste momento utilizadas de forma corrente nas UCIN. Os resultados obtidos mostram vantagem na avaliação destes parâmetros e a sua aplicação prática não encontrará limitações técnicas na maioria das UCIN, uma vez que a quase totalidade dos ecógrafos modernos integra a capacidade de executar todas estas medições em tempo real ou *a posteriori* numa estação de trabalho.

Existem ainda questões em aberto quanto aos resultados encontrados, relativas quer à validade do modelo de estimativa do volume cerebral, quer à repercussão dos mesmos no desenvolvimento, o que poderá ser avaliado

quando todas estas crianças atingirem a idade escolar, o que acontecerá dentro cerca de 5 anos. Por outro lado a aplicabilidade do modelo a grandes pré-termo com lesões neurológicas e a comparação com os dados obtidos em RM será avaliada numa segunda coorte de grandes pré-termo que se encontra actualmente em recrutamento.

## **7.2 Estratégias para a melhoria do prognóstico**

A grande evolução sofrida nos cuidados ao grande pré-termo nas últimas 3 décadas, particularmente nos últimos 10 anos, contribuiu para a melhoria significativa das condições em que nascem os grandes pré-termo, nos cuidados imediatos que lhes são prestados no Bloco de Partos e nas estratégias de tratamento e reabilitação que lhes são disponibilizadas nos países desenvolvidos. A Neonatologia é uma área em que a medicina baseada na evidência tem grande proeminência, através da existência de revistas científicas especializadas, artigos em revistas pediátricas e médicas e de meta-análises actualizadas em permanência na base de dados *Cochrane*, entre outras. Apesar dos excelentes resultados alcançados nos dias de hoje, são continuamente procuradas estratégias de melhoria dos cuidados, que se possam reflectir na melhoria do prognóstico destes recém-nascidos.

### **7.2.1 Optimização dos cuidados perinatais**

Portugal tem vindo a ser um bom exemplo de organização dos cuidados perinatais reflectido nos excelentes resultados em termos de mortalidade infantil e perinatal. Essa organização iniciou-se em 1989 com a criação da primeira Comissão Nacional de Saúde Materna e Infantil, que procedeu à reorganização dos locais de nascimento com consequências muito positivas nos indicadores de saúde, colocando um país periférico como o nosso entre os melhores do mundo no que diz respeito à mortalidade infantil, muito devido ao acesso universal aos melhores cuidados de saúde materno-infantil.

A centralização dos nascimentos de alto risco em Hospitais de Apoio Perinatal Diferenciado (HAPD), a tomada de medidas para evitar o parto precipitado em locais sem capacidade para fornecer cuidados adequados ao recém-nascido,

promovendo o transporte *in utero*, mas também criando um sistema de transporte neonatal que permite transferir um grande pré-termo nas melhores condições possíveis até uma UCIN foi crucial para a melhoria de resultados verificada.

Esta centralização pode ainda ser melhorada, estando actualmente a ser objecto de reflexão pela Comissão Nacional para a Saúde Materna, da Criança e do Adolescente.<sup>233</sup> As estratégias de melhoria devem ser dirigidas quer ao alto risco, pela criação de unidades de maior dimensão em substituição de unidades com menor movimento, quer para o baixo risco, pela limitação da existência de maternidades com menos de 1500 partos por ano a hospitais com localizações geográficas excepcionais. O favorecimento de unidades com maior dimensão, levando à concentração de recursos humanos e acumulação de experiência, poderá, a prazo, levar à obtenção de melhores resultados. A localização preferencial das UCIN em hospitais gerais com serviços diferenciados de Pediatria e de Obstetrícia deve também ser procurada, dada a necessidade frequente de recurso ao apoio de consultores em várias subespecialidades pediátricas e de outras especialidades, assim como a partilha de recursos técnicos imprescindíveis como imagiologia, laboratórios e serviço de sangue, entre outros.

O retardamento do parto pré-termo com recurso a tocólise, pelo menos durante o tempo necessário para a indução maturativa completa, traz benefícios inequívocos para o grande pré-termo (diminui a mortalidade, síndrome de dificuldade respiratória, DPC, HPIV, sépsis neonatal, NEC, paralisia cerebral) sem aumentar a mortalidade ou a morbilidade materna,<sup>234</sup> pelo que a sua prática não se deve cingir à tentativa de protelar o parto até ao transporte para um HAPD. A ligação permanente entre as equipas obstétrica e neonatal permite a optimização das condições de nascimento de um grande pré-termo. A presença de um Neonatologista e de uma enfermeira da UCIN em todos os partos de alto risco, assim como a disponibilidade em todos os locais de nascimento de equipamento de reanimação moderno que evite a perda de calor pelo grande pré-termo (aquecimento radiante eficaz, reanimação dentro de saco de polietileno),<sup>235,236</sup> minimize a lesão induzida pela ventilação (dispositivos de ventilação com controlo de pressão e misturador de oxigénio, monitorização da saturação de oxigénio na reanimação, incubadora de transporte com capacidade para ventilação não invasiva ou invasiva



sincronizada), entre outros,<sup>237</sup> levará certamente a uma melhoria ainda maior dos resultados. Numa avaliação recente, realizada a nível nacional, verificou-se ainda existir muito a fazer neste domínio em Portugal,<sup>238</sup> pelo que a adopção das medidas recomendadas em todos os hospitais onde nascem crianças pode melhorar ainda mais os resultados em termos de mortalidade e morbilidade.

A administração pré-natal de sulfato de magnésio como neuroprotector tem vindo a ser recomendada em vários países face aos resultados obtidos em ensaios clínicos, que apontam para uma diminuição significativa da mortalidade e da paralisia cerebral originou uma recomendação de nível I-A para a sua implementação no Canadá,<sup>239</sup> o que levou à decisão da sua implementação em alguns centros nacionais, como é o caso do HSM.

## 7.2.2 Optimização dos cuidados neonatais ao grande pré-termo

### ***Prevenção e tratamento da síndrome de dificuldade respiratória***

A síndrome de dificuldade respiratória traduz a imaturidade pulmonar do RNPT e constitui o elemento central do tratamento destes recém-nascidos, sendo ainda a imaturidade pulmonar a principal causa de mortalidade do grande pré-termo,<sup>240</sup> apesar de todas as melhorias na prevenção e tratamento do SDR, incluindo a indução maturativa com corticóides pré-natais, surfactante profiláctico, CPAP nasal precoce e estratégias de ventilação minimamente invasiva.<sup>241–243</sup> Sabe-se que a ventilação mecânica invasiva tem como consequência um maior risco de lesão cerebral isquémica e hemorrágica, pelo que a adopção destas estratégias teve um impacto significativo não apenas na mortalidade, mas também na morbilidade neonatal.<sup>244,245</sup>

As recomendações para o tratamento do SDR encontram-se em permanente mudança<sup>243</sup> e a necessidade de intubação para administração de surfactante profiláctico em recém-nascidos nascidos que demonstram uma boa adaptação à vida extra-uterina, mesmo quando extremamente prematuros, tem sido questionada quando comparada com a aplicação precoce de CPAP nasal, reservando-se o surfactante exógeno apenas para tratamento em recém-nascidos que necessitam de ventilação mecânica.<sup>242,246,247</sup> A adopção destas

estratégias ainda menos invasivas na prática clínica poderá vir a melhorar ainda mais a morbidade do grande pré-termo.

A utilização de saturações-alvo de oxigénio mais restritivas do que as convencionais no sentido de baixar a incidência de ROP no grande pré-termo tem sido alvo de intensa investigação. Apesar de baixar de forma significativa a ROP, a utilização de estratégias restritivas parece não diminuir a incidência de cegueira e pode aumentar a mortalidade, em especial nos recém-nascidos mais imaturos,<sup>248,249</sup> pelo que não pode ser recomendada qualquer alteração às políticas de oxigenoterapia fora de ensaios clínicos controlados.<sup>250</sup>

A utilização de citrato de cafeína como prevenção da apneia da prematuridade parece ter efeitos benéficos na estrutura<sup>251</sup> e desempenho neurológico dos recém-nascidos tratados quando avaliados ao ano de idade, embora esse benefício deixe de ser significativo aos 5 anos,<sup>252</sup> pelo que a sua utilização profiláctica, sobretudo em recém-nascidos não ventilados invasivamente, deixou de ser recomendada.<sup>253,254</sup> O efeito a nível do neurodesenvolvimento de uma dose mais elevada do que a habitualmente utilizada ainda se encontra em estudo.<sup>255</sup>

### ***Cuidados centrados no desenvolvimento***

O termo “cuidados centrados no desenvolvimento” abarca uma série de estratégias mais ou menos organizadas no sentido de maximizar as potencialidades do grande pré-termo,<sup>256</sup> para que o seu neurodesenvolvimento venha a ser o melhor possível, evitando experiências nocivas e proporcionando experiências positivas durante uma fase crítica do desenvolvimento cerebral do grande pré-termo. Esta fase corresponde ao terceiro trimestre da sua vida, habitualmente vivido nas condições ideais do útero materno, mas que nestes recém-nascidos decorre numa UCIN, cujo ambiente se encontra longe do ideal para esse desenvolvimento. Múltiplas abordagens têm sido descritas, habitualmente em estudos de pequena dimensão, que vão desde alterações ambientais à colaboração da família nos cuidados, passando pela prevenção da dor. O programa NIDCAP (*Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program*) consiste numa abordagem sistematizada contendo vários dos métodos que serão descritos de

seguida, entre outros, e numa contínua adaptação às necessidades individuais de cada recém-nascido, no sentido de minimizar a discrepância entre o ambiente da UCIN e o útero materno.<sup>257</sup>

Modificações na exposição à luz e ao som, habitualmente excessivos nas UCIN, podem ter um impacto positivo, uma vez que reduzem o *stress* e promovem o sono tranquilo. No mesmo sentido vai a aglomeração de cuidados, evitando-se que o recém-nascido seja sucessivamente despertado por intervenções não organizadas das várias equipas de saúde. Uma melhor articulação entre as equipas médicas e de enfermagem permitirá maximizar os períodos de sono do recém-nascido, o que terá necessariamente um impacto positivo.

O posicionamento adequado do recém-nascido parece também ter um impacto positivo na melhoria do sono e no desenvolvimento neuromuscular do grande pré-termo. A posição de semi-flexão, que simule a posição corporal intra-uterina, habitualmente conseguida com recurso a ninhos. No posicionamento não deve ser esquecido que o recém-nascido deve ter acesso às mãos para as levar à boca. A sucção não nutritiva, em especial durante as alimentações por sonda ou procedimentos dolorosos, melhora o desenvolvimento e reduz o tempo até alimentação oral total.<sup>258</sup>

A prevenção da dor nos procedimentos invasivos (colheitas de sangue, punção lombar, entubação) é outra forma de atenuar estímulos nocivos necessários, mas que muitas vezes são praticados sem analgesia por motivos difíceis de explicar. A utilização de sacarose parece ser segura e eficaz para a maioria dos procedimentos invasivos.<sup>259</sup>

Os cuidados centrados na família têm vários níveis, alguns dos quais relativamente fáceis de adoptar, como a autorização de presença permanente da família junto do recém-nascido ou a estratégia de canguru (o recém-nascido permanece por longos períodos ao colo da mãe ou do pai mesmo quando sujeito a cuidados intensivos), outros que requerem alterações estruturais como a existência de quartos individuais onde o recém-nascido é cuidado junto dos seus pais que coabitam com o seu filho desde o nascimento, mesmo quando este requer cuidados intensivos. Esta experiência notável é uma realidade em prática há vários anos no *Karolinska Institutet* em Estocolmo, com eficácia demonstrada e actualmente replicada noutros locais do mundo.

Diversos estudos versando cuidados centrados no desenvolvimento demonstram individualmente diversas vantagens (menos dias de ventilação, menos DPC, menor duração de nutrição parentérica, melhor ganho ponderal, menos NEC) e nenhuma desvantagem significativa, embora um efeito benéfico global no desenvolvimento esteja por demonstrar.<sup>260</sup> Foram igualmente demonstrados efeitos visíveis por RM na estrutura cerebral entre recém-nascidos submetidos a NIDCAP, incluindo grupos de recém-nascidos com restrição de crescimento, quando comparados a grupos de controlo.<sup>257,261</sup>

Perante a evidência demonstrada de um provável benefício e ausência de riscos, será do interesse do recém-nascido que algumas das estratégias descritas possam ser adoptadas, mesmo que a instituição de um programa organizado não esteja no horizonte de cada UCIN. Congratulo-me por trabalhar numa UCIN em que muitas dessas estratégias estão implementadas, sobretudo por iniciativa da equipa de enfermagem, o que pode contribuir para uma melhoria dos resultados que tem vindo a ser notada nos últimos anos.

### ***Fisioterapia na UCIN***

A adopção de uma prática de fisioterapia de início precoce, preferencialmente ainda durante o internamento na UCIN, é uma ferramenta prometedora na tentativa de melhorar o prognóstico, embora os seus resultados sejam difíceis de objectivar.<sup>262</sup>

Numa meta-análise de 21 estudos incluindo 3133 RNPT que iniciaram fisioterapia no primeiro ano de vida,<sup>263</sup> verificou-se na idade pré-escolar uma diferença média no QG de 0.31 desvios-padrão ( $p < 0.001$ ) e uma diferença média no QI de 0.45 desvios-padrão em favor da intervenção. Na idade escolar os efeitos foram menos marcados, com uma diferença média não significativa de 0.25 desvios-padrão, sem evidência de uma redução significativa da incidência de paralisia cerebral (RR=0.89; IC95%=0.55-1.44). Não se verificaram diferenças significativas nos resultados quando avaliado o momento do início da intervenção (antes ou após a alta hospitalar). Esta questão vai ser estudada especificamente num estudo prospectivo cujo protocolo se encontra publicado.<sup>264</sup>

### ***Cuidados intensivos neurológicos neonatais***

O conceito de unidade de cuidados intensivos neurológicos neonatais ainda se encontra em desenvolvimento,<sup>265</sup> mas o estabelecimento de unidades dedicadas ao tratamento de RN com situações neurológicas graves deve ser uma prioridade na melhoria do prognóstico destas situações. Estas unidades devem contar, além da Neonatologia, com a existência no mesmo edifício de diversas especialidades em regime permanente, como sejam a Neurocirurgia e a Neurorradiologia (incluindo aparelho de RM no hospital com a possibilidade de realizar técnicas avançadas como a difusão e a espectroscopia). Deve existir igualmente o apoio de consultores em Neuropediatria, Doenças Metabólicas e Genética. No que diz respeito a equipamentos, a UCIN deve estar equipada com dispositivos de monitorização neurológica contínua como o aEEG e espectroscopia de infravermelho próximo (*NIRS – Near Infra-Red Spectroscopy*),<sup>49</sup> para além de um ecógrafo com sonda específica para ecografia cerebral e a capacidade de efectuar estudos de Doppler, sendo que deve haver treino básico em ecografia cerebral de toda a equipa médica e devem estar disponíveis elementos especialmente treinados nesta técnica para que possam ser exploradas todas as possibilidades diagnósticas da técnica.<sup>99</sup>

Será então desejável centralizar nestas UCIN os casos mais complexos de patologia neurológica neonatal, como sejam os RN de termo com EHI, enfarte cerebral, convulsões de outra etiologia ou malformações do sistema nervoso central, assim como RNPT com hidrocefalia pós-hemorragica. Evitar-se-á assim que um determinado recém-nascido não seja tratado de acordo com o estado da arte, como será o caso de um RNT com EHI moderada a grave ao qual não é oferecido o tratamento com hipotermia induzida, o RN com convulsões ou suspeita de convulsões que não é tratado sob monitorização contínua com aEEG ou o grande pré-termo com hidrocefalia pós-hemorragica a quem não é oferecida a possibilidade de colocar um reservatório ventricular<sup>104</sup>. Neste último exemplo parece ser particularmente importante a intervenção ainda mais precoce do que a praticada actualmente por rotina,<sup>266</sup> prática ainda em validação em estudo multicêntrico internacional (*ELVIS trial*), no qual a UCIN-HSM está a participar.

### ***Neuroprotecção no grande pré-termo***

O efeito da administração de sulfato de magnésio à grávida com ameaça de parto pré-termo foi discutido anteriormente e parece ser a única intervenção capaz de entrar na prática clínica brevemente para a neuroprotecção do grande pré-termo<sup>239</sup>. Outras estratégias neuroprotectoras actualmente em uso para o RNT, como a hipotermia induzida, parecem não ser aplicáveis a este grupo de doentes.

Por outro lado, existem dois fármacos neuroprotectores prometedores actualmente em ensaios clínicos quer no RNT, quer no grande pré-termo: a melatonina e a eritropoietina.

A melatonina é comprovadamente neuroprotectora no modelo animal,<sup>267</sup> o que motivou a realização de um ensaio clínico no Hammersmith Hospital, que terminou recrutamento em 2012 e encontra-se actualmente em fase de seguimento.<sup>268</sup>

A eritropoietina foi já sujeita a um pequeno ensaio piloto com resultados prometedores em grande pré-termo (melhoria da sobrevivência sem lesões cerebrais e sem efeitos adversos significativos),<sup>269</sup> pelo que foi iniciado pela rede neonatal Suíça um ensaio multicêntrico, que termina recrutamento no final de 2013.<sup>270</sup>

## 8. Perspectivas futuras

---

No âmbito do projecto de investigação que originou a corrente dissertação ainda existem, como foi mencionado ao longo do texto, alguns pontos em aberto que serão preenchidos com a continuação do estudo e novas abordagens, designadamente:

- 1) **Avaliação do neurodesenvolvimento** – o seguimento da coorte de grandes pré-termo até à idade escolar já se encontra prevista desde o início do projecto e permitirá confirmar a utilidade do modelo criado para o estimar o volume cerebral, caso se venha a verificar que os grandes pré-termo com evidência de menor volume cerebral apresentam maior incidência de dificuldades no seu neurodesenvolvimento. Perante o baixo risco deste grupo de doentes, nomeadamente em relação ao surgimento de sequelas *major* e/ou sequelas detectáveis precocemente, e sendo espectável um maior risco de sequelas *minor* que só serão detectáveis mais tardiamente, encontra-se planeado para a avaliação até ao início da idade escolar no sentido de avaliar:
  - Desenvolvimento global, através da aplicação da escala de Griffiths;
  - Perturbações da linguagem, através da aplicação da escala de Reynell e do teste de consciência fonológica (TOPA – *Test of Phonological Awareness*);
  - Rastreio do síndrome de hiperactividade com défice de atenção, utilizando os critérios de DSM-IV;
- 2) **Aplicação do modelo a grandes pré-termo com lesões cerebrais e comparação com o *gold standard*** – como foi notado, não foi possível o estudo de grandes pré-termo com lesões cerebrais major, porque se encontravam excluídos *a priori* do projecto inicial, nem a validação do modelo ecográfico por comparação com o *gold standard*. Esta lacuna será preenchida através da aplicação do modelo ecográfico a uma coorte de grandes pré-termo que se encontra em recrutamento na UCIN-HSM num projecto cujo objectivo central é estudar os padrões

de aEEG neste grupo de doentes. Está prevista nesta coorte a realização de RM na IET em todos os casos com diagnóstico ecográfico de lesão cerebral *major*, assim como aos grandes pré-termo sem lesões *major* cujos pais consentam a realização do exame;

- 3) Avaliação das **perspectivas parentais sobre a informação fornecida pela RM** na IET, através de um questionário a administrar aos pais de crianças que nasceram muito pré-termo aquando da sua avaliação no início da idade escolar. Este questionário encontra-se em preparação e tem como propósito compreender como sentem que a informação fornecida por esse exame influenciou (quando realizada), ou poderia ter influenciado, a sua atitude como pais;
- 4) Avaliação das **perspectivas dos profissionais sobre o prognóstico neurológico da prematuridade**, através de um questionário a realizar junto dos neonatologistas portugueses, de forma a compreender a realidade de cada UCIN, desde o tipo de formação em ecografia cerebral que a equipa tem, as necessidades formativas que sente, as indicações que usam para o pedido de ressonância magnética e o tipo de seguimento do neurodesenvolvimento que é levado a cabo.

Ainda no âmbito da investigação em Neurologia Neonatal, designadamente na área da grande prematuridade, mas já fora dos objectivos específicos do corrente projecto de investigação, pretende-se completar projectos de investigação já em curso ou criar novas linhas de investigação, nomeadamente:

- 1) A continuação do recrutamento do **projecto de monitorização aEEG no grande pré-termo**, que pode contribuir para a avaliação multimodal do prognóstico neurológico deste grupo de doentes, uma vez que, como já foi referido, estes doentes além do aEEG farão ecografia na IET (com a aplicação do modelo tridimensional) e RM, sendo assim possível estudar um modelo de optimização da informação a fornecer aos pais acerca do prognóstico, permitindo igualmente desenhar planos de seguimento e intervenção precoce individualizados;



- 2) Continuação da participação no estudo multicêntrico **ELVIS trial** (*Early vs. Late Ventricular Intervention Study*), de forma a contribuir para a optimização do tratamento da hidrocefalia pós-hemorrágica, assim como a participação em outros projectos multicêntricos que tenham por objecto a neuroprotecção do grande pré-termo;
- 3) Implementação de um novo projecto de investigação acerca da utilidade da **monitorização com NIRS no grande pré-termo**, eventualmente em áreas específicas que fiquem por esclarecer em função do resultado do grande estudo multicêntrico que se encontra em recrutamento (*SafeBoosC*) ou através da participação em eventuais estudos multicêntricos subsequentes ao mesmo.

Na área estritamente clínica pretende-se contribuir para uma melhoria progressiva dos cuidados prestados aos grandes pré-termo portugueses, designadamente através de:

- 1) Implementação de melhores práticas no âmbito da optimização do prognóstico do grande pré-termo, na sequência da evidência disponível na literatura e do resultado do estudo a realizar junto dos neonatologistas portugueses;
- 2) Continuação com a colaboração no ensino da imagiologia cerebral a nível nacional;
- 3) Contribuir para a implementação de um curso regular de formação em aEEG;
- 4) Reforço dos cuidados centrados no desenvolvimento nas UCIN nacionais, ponderando o enquadramento formal de um programa de NIDCAP na UCIN-HSM;
- 5) Reforçar o papel da UCIN-HSM como Unidade de Cuidados Intensivos Neurológicos Neonatais, através da rápida integração na prática da UCIN-HSM das estratégias neuroprotectoras actualmente em estudo e que venham a obter recomendação *standard of care*, designadamente novos fármacos neuroprotectores no pré-termo, monitorização com NIRS e intervenção mais precoce na hidrocefalia pós-hemorrágica, entre outras.



## 9. Considerações finais

---

O progresso nos cuidados obstétricos e neonatais ocorridas nas últimas décadas conduziu a uma melhoria notória na capacidade de manter vivos e com qualidade de vida um grande número de grandes pré-termo, que há 30 anos estariam condenados a não sobreviver às primeiras horas de vida. Um dos grandes impulsos para esta melhoria foi dado pelo investimento feito a partir da década de 1960, na sequência da morte de Patrick Bouvier Kennedy, filho do presidente dos Estados Unidos da América, que nasceu às 34 semanas de gestação com 2110 gramas e faleceu com 48 horas de vida por doença das membranas hialinas, apesar de lhe terem sido oferecidos, naturalmente, os melhores cuidados disponíveis na altura num país com recursos médicos bastante avançados.

A alteração do paradigma da prevenção da mortalidade do grande prematuro para o paradigma da prevenção e predição da morbilidade neurológica tem sido tema de investigação clínica intensiva nos últimos anos em vários locais do mundo, notoriamente no *Hammersmith Hospital* em Londres e no *Wilhelmina Children's Hospital* em Utrecht, além de outros centros nos Estados Unidos da América, Austrália e Canadá. O meu contacto privilegiado com os dois centros europeus referidos, nos quais se praticam cuidados assistenciais de excelência, em paralelo com investigação de elevada qualidade, na área da Neurologia Neonatal, contribuiu indubitavelmente para o desenvolvimento da presente dissertação, assim como para a implementação de inovações na UCIN-HSM que lhe permitem funcionar neste momento como uma verdadeira unidade de cuidados intensivos neurológicos ao recém-nascido.

Nas décadas de 1980 e 1990 foram realizados inúmeros trabalhos com recurso à ecografia cerebral transfontanelar, o que foi impulsionado pela constante melhoria dos ecógrafos e coincidiu com a transferência progressiva da técnica da Neurorradiologia para a Neonatologia. Na última década, o enfoque nesta área tem sido dado pela investigação com recurso a técnicas avançadas de RM, as quais, além de não estarem facilmente disponíveis na maioria dos centros, ainda não conseguiram fornecer informação inequivocamente superior à que é

dada por ecografia cerebral realizada por profissionais treinados e por protocolos exigentes quanto ao número de ecografias a efectuar num grande pré-termo. No entanto, ainda não estão exploradas todas as potencialidades da ecografia cerebral e têm vindo a ser publicadas abordagens com ecografia tridimensional ou avaliação computadorizada de intensidade de sinal, por exemplo, mas nenhuma destas abordagens está disponível por rotina em todos os aparelhos.

Nesta tese foi desenvolvida uma abordagem morfométrica, aplicável com qualquer ecógrafo, que permitiu constatar numa coorte de grande pré-termo dados sobreponíveis aos encontrados por outros grupos com recurso à RM.

Aplicando um modelo matemático, verificou-se que os grandes pré-termo apresentavam um volume cerebral estimado médio menor em cerca de 10% em relação ao grupo de controlo, encontrando-se 31% dos grandes pré-termo abaixo do percentil 10 para o grupo de controlo. Estes resultados, muito semelhantes aos encontrados em RM, podem permitir definir de entre os grandes pré-termo com ecografias consideradas normais pelos critérios tradicionais, quais os que potencialmente terão um volume cerebral menor, justificando eventualmente a realização de RM para melhor definição do prognóstico e certamente uma vigilância clínica mais intensiva do seu neurodesenvolvimento.

Por outro lado, não ficou demonstrada qualquer relação entre o diagnóstico ecográfico de LPVNQ e o volume cerebral estimado, o que, associado à baixa fiabilidade entre observadores verificada, nos faz acompanhar a opinião de muitos autores que recomendam grande precaução na utilização deste diagnóstico para a previsão do prognóstico, aumentando porventura a relevância da redução do volume cerebral estimado como sinal de lesão difusa da substância branca, sendo por esse motivo um critério importante de risco para o surgimento de sequelas neurológicas.

A conservação das dimensões do cerebelo até à IET, na ausência de lesões supratentoriais significativas, já tinha sido descrita anteriormente por RM e foi comprovada nesta tese por medições do diâmetro transversal e área sagital. Este achado tem relevância clínica, uma vez que a observação na IET de um cerebelo de menores dimensões pode acarretar pior prognóstico e,

igualmente, justificar a realização de RM para confirmação dos achados e pesquisa de patologia supratentorial não observável ecograficamente.

A confirmação da utilidade das medições ecográficas do cerebello na primeira semana de vida para a determinação da IG reveste-se de grande importância, uma vez que a IG é um parâmetro de muito maior importância do que o peso para a avaliação prognóstica. Apesar das várias abordagens agora reavaliadas já terem sido descritas como mais precisas do que a avaliação clínica da IG proposta por Ballard, nunca entraram na prática clínica de forma sistemática. Com este trabalho pretende-se contribuir para relembrar a fiabilidade e exequibilidade desta abordagem, tendo sido evidenciada uma precisão superior à descrita originalmente para duas das equações.

Apesar de algum grau de incerteza que caracteriza esta como todas as áreas da Medicina, estão neste momento ao dispor da maioria dos Neonatologistas que trabalham nos países desenvolvidos ferramentas suficientes para elaborarem uma previsão de prognóstico relativamente precisa para os grandes pré-termo sobreviventes ao internamento na UCIN. Algumas dessas ferramentas são complexas e dispendiosas para serem exequíveis de forma generalizada, mas as mais importantes estão ao alcance de todos, e sem dúvida um protocolo ecográfico regular, eventualmente incluindo a utilização dos critérios morfométricos descritos nesta tese, complementado com a realização de RM em casos seleccionados, será provavelmente o caminho para os próximos anos.



# Bibliografia

---

1. Marcu M. Data in focus: The EU-27 population continues to grow. Brussels: Eurostat; 2009.
2. Statistics Canada. Canadian demographics at a glance. Ottawa: 2008.
3. Macfarlane A, Mugford M. Birth Counts: Statistics of Pregnancy and Childbirth. 2nd ed. London: The Stationery Office; 2000.
4. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012;379(9832):2162–72.
5. Valls-i-Soler A, Pijoán J, Cuttini M, et al. Very low birthweight and gestational age infants in Europe: Eurostat. In: Zeitlin J, Mohangoo A, editors. European perinatal health report. 2008. p. 183–94.
6. Instituto Nacional de Estatística. Estatísticas demográficas 2010. Lisboa: 2012.
7. Beck S, Wojdyla D, Say L, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bulletin of the World Health Organization* 2010;88(1):31–8.
8. Zeitlin J, Mohangoo A. European perinatal health report. 2008.
9. Mohangoo AD, Buitendijk SE, Szamotulska K, et al. Gestational age patterns of fetal and neonatal mortality in Europe: results from the Euro-Peristat project. *PLoS One* 2011;6(11):e24727.
10. Hack M, Breslau N, Aram D, Weissman B, Klein N, Borawski-Clark E. The effect of very low birth weight and social risk on neurocognitive abilities at school age. *J Dev Behav Pediatr* 1992;13(6):412–20.

11. Kilbride HW, Thorstad K, Daily DK. Preschool outcome of less than 801-gram preterm infants compared with full-term siblings. *Pediatrics* 2004;113(4):742–7.
12. Hack M, Cartar L, Schluchter M, Klein N, Forrest CB. Self-perceived health, functioning and well-being of very low birth weight infants at age 20 years. *J Pediatr* 2007;151(6):635–41.
13. Hack M, Flannery DJ, Schluchter M, Cartar L, Borawski E, Klein N. Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002;346(3):149–57.
14. Saigal S, Stoskopf B, Streiner D, et al. Transition of extremely low-birth-weight infants from adolescence to young adulthood: comparison with normal birth-weight controls. *JAMA* 2006;295(6):667–75.
15. World Health Organization. International classification of impairments, disabilities and handicaps. Geneva: 1980.
16. Cioni G, D’Acunto G, Guzzetta A. Perinatal brain damage in children: neuroplasticity, early intervention, and molecular mechanisms of recovery. *Prog Brain Res* 2011;189:139–54.
17. Staudt M. Reorganization after pre and perinatal brain lesions. *J Anat* 2010;217(4):469–74.
18. Anderson V, Spencer-Smith M, Wood A. Do children really recover better? Neurobehavioural plasticity after early brain insult. *Brain* 2011;134(8):2197–221.
19. BAPM/RCPCH Working Group. Classification of health status at 2 years as a perinatal outcome. London: 2008.
20. De Vries L, Van Haastert IC, Rademaker K, Koopman C, Groenendaal F. Ultrasound abnormalities preceding cerebral palsy in high-risk preterm infants. *J Pediatr* 2004;144(6):815–20.
21. Ment L, Bada HS, Barnes P, et al. Practice parameter: neuroimaging of the neonate: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2002;58(12):1726–38.



22. Boardman JP, Craven C, Valappil S, et al. A common neonatal image phenotype predicts adverse neurodevelopmental outcome in children born preterm. *Neuroimage* 2010;52(2):409–14.
23. Dyet L, Kennea N, Counsell S, et al. Natural history of brain lesions in extremely preterm infants studied with serial magnetic resonance imaging from birth and neurodevelopmental assessment. *Pediatrics* 2006;118(2):536–48.
24. Hart AAR, Whitby EEW, Griffiths PPD, Smith MFM. Magnetic resonance imaging and developmental outcome following preterm birth: review of current evidence. *Dev Med Child Neurol* 2008;50(9):655–63.
25. Kerr-Wilson CO, Mackay DF, Smith GCS, Pell JP. Meta-analysis of the association between preterm delivery and intelligence. *J Public Health (Oxf)* 2012;34(2):209–16.
26. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJS. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288(6):728–37.
27. Longo S, Bollani L, Decembrino L, Di Comite A, Angelini M, Stronati M. Short-term and long-term sequelae in intrauterine growth retardation (IUGR). *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(3):222–5.
28. Ancel P-Y, Livinec F, Larroque B, et al. Cerebral palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities: the EPIPAGE cohort study. *Pediatrics* 2006;117(3):828–35.
29. Vincer MJ, Allen AC, Joseph KS, Stinson D a, Scott H, Wood E. Increasing prevalence of cerebral palsy among very preterm infants: a population-based study. *Pediatrics* 2006;118(6):e1621–6.
30. Himmelmann K, Hagberg G, Uvebrant P. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. X - Prevalence and origin in the birth-year period 1999-2002. *Acta Paediatr* 2010;99(9):1337–43.
31. Hintz S, Kendrick DE, Wilson-Costello DE, et al. Early-childhood neurodevelopmental outcomes are not improving for infants born at <25 weeks' gestational age. *Pediatrics* 2011;127(1):62–70.

32. EXPRESS group. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta Paediatr* 2010;99(7):978–92.
33. Noble Y, Boyd R. Neonatal assessments for the preterm infant up to 4 months corrected age: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2012;54(2):129–39.
34. Levy Gomes A. Avaliação multimodal de recém-nascidos de risco. Dissertação de Doutoramento - FMUL. Lisboa, 2007.
35. Dubowitz L, Dubowitz V. The neurological assessment of the preterm and full-term newborn infant. London: Spastics International Medical Publications/ William Heinemann Medical Books; 1981.
36. Prechtl HF. State of the art of a new functional assessment of the young nervous system. An early predictor of cerebral palsy. *Early Hum Dev* 1997;50(1):1–11.
37. Brazelton TB. The Brazelton Neonatal Behavior Assessment Scale: introduction. *Monogr Soc Res Child Dev* 1978;43(5-6):1–13.
38. Bruggink JL, Cioni G, Einspieler C, Maathuis CG, Pascale R, Bos AF. Early motor repertoire is related to level of self-mobility in children with cerebral palsy at school age. *Dev Med Child Neurol* 2009;51(11):878–85.
39. Ferrari F, Cioni G, Einspieler C, et al. Cramped synchronized general movements in preterm infants as an early marker for cerebral palsy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156(5):460–7.
40. Bruggink JLM, Einspieler C, Butcher PR, Stremmelaar EF, Prechtl HFR, Bos AF. Quantitative aspects of the early motor repertoire in preterm infants: do they predict minor neurological dysfunction at school age? *Early Hum Dev* 2009;85(1):25–36.
41. Gomes-Pedro J, Patrício M, Carvalho A, Goldschmidt T, Torgal-Garcia F, Monteiro MB. Early intervention with Portuguese mothers: a 2-year follow-up. *J Dev Behav Pediatr* 1995;16(1):21–8.

42. Ricci D, Romeo DMM, Haataja L, et al. Neurological examination of preterm infants at term equivalent age. *Early Hum Dev* 2008;84(11):751–61.
43. Romeo DM, Ricci D, van Haastert IC, et al. Neurologic assessment tool for screening preterm infants at term age. *J Pediatr* 2012;161(6):1166–8.
44. Maynard DE, Prior P, Scott D. Device for Continuous Monitoring of Cerebral Activity in Resuscitated Patients. *BMJ* 1969:545–6.
45. Prior P, Maynard DE. Monitoring cerebral function. Long term recordings of cerebral electrical activity and evoked potentials. Amsterdam: Elsevier; 1979.
46. Viniker DA, Maynard DE, Scott DF. Cerebral function monitor studies in neonates. *Clin Electroencephalogr* 1984;15(4):185–92.
47. Constant C, Sampaio I, Gouveia R, Valente S, Graça AM. Cerebral function monitor - the experience of Hospital de Santa Maria's Neonatal Intensive Care Unit. *Acta Pediatr Port* 2009;40(5):S176.
48. Graça AM, Sampaio I, Moniz C, Machado M do C. Electroencefalograma de amplitude integrada (aEEG) no recém-nascido com patologia neurológica – uma técnica a generalizar. *Acta Pediatr Port* 2012;43(5):202–9.
49. Toet MC, Lemmers PMA. Brain monitoring in neonates. *Early Hum Dev* 2009;85(2):77–84.
50. Kato T, Okumura A, Hayakawa F, Tsuji T, Natsume J, Hayakawa M. Amplitude-integrated electroencephalography in preterm infants with cystic periventricular leukomalacia. *Early Hum Dev* 2011;87(3):217–21.
51. Klebermass K, Olischar M, Waldhoer T, Fuiko R, Pollak A, Weninger M. Amplitude-integrated EEG pattern predicts further outcome in preterm infants. *Pediatr Res* 2011;70(1):102–8.
52. Olischar M, Klebermass K, Kuhle S, et al. Reference values for amplitude-integrated electroencephalographic activity in preterm infants younger than 30 weeks' gestational age. *Pediatrics* 2004;113(1):e61–6.

53. Hellström-Westas L, Klette H, Thorngren-Jerneck K, Rosén I. Early prediction of outcome with aEEG in preterm infants with large intraventricular hemorrhages. *Neuropediatrics* 2001;32(6):319–24.
54. Olischar M, Klebermass K, Kuhle S, Hulek M, Messerschmidt A, Weninger M. Progressive posthemorrhagic hydrocephalus leads to changes of amplitude-integrated EEG activity in preterm infants. *Childs Nerv Syst* 2004;20(1):41–5.
55. Burdjalov VF, Baumgart S, Spitzer a. R. Cerebral Function Monitoring: A New Scoring System for the Evaluation of Brain Maturation in Neonates. *Pediatrics* 2003;112(4):855–61.
56. Bowen JR, Paradisis M, Shah D. Decreased aEEG continuity and baseline variability in the first 48 hours of life associated with poor short-term outcome in neonates born before 29 weeks gestation. *Pediatr Res* 2010;67(5):538–44.
57. Shah DK, Zempel J, Barton T, Lukas K, Inder TE. Electrographic seizures in preterm infants during the first week of life are associated with cerebral injury. *Pediatr Res* 2010;67(1):102–6.
58. Ter Horst HJ, Jongbloed-Pereboom M, van Eykern L, Bos AF. Amplitude-integrated electroencephalographic activity is suppressed in preterm infants with high scores on illness severity. *Early Hum Dev* 2011;87(5):385–90.
59. Niemmarkt HJ, Jennekens W, Pasman JW, et al. Maturation changes in automated EEG spectral power analysis in preterm infants. *Pediatr Res* 2011;70(5):529–34.
60. Chalak LF, Sikes NC, Mason MJ, Kaiser JR. Low-voltage aEEG as predictor of intracranial hemorrhage in preterm infants. *Pediatric Neurol* 2011;44(5):364–9.
61. Sommers R, Tucker R, Laptook A. Amplitude-integrated EEG differences in premature infants with and without bronchopulmonary dysplasia: a cross-sectional study. *Acta Paediatr* 2011;100(11):1437–41.
62. Bell AH, Greisen G, Pryds O. Comparison of the effects of phenobarbitone and morphine administration on EEG activity in preterm babies. *Acta Paediatr* 1993;82(1):35–9.

63. Herbertz S, Pulzer F, Gebauer C, Panhofer M, Robel-Tillig E, Knüpfer M. The effect of maturation and sedation on amplitude-integrated electroencephalogram of the preterm neonate: results of a prospective study. *Acta Paediatr* 2006;95(11):1394–9.
64. Osredkar D, Toet MC, van Rooij LGM, van Huffelen AC, Groenendaal F, de Vries LS. Sleep-wake cycling on amplitude-integrated electroencephalography in term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2005;115(2):327–32.
65. Murkin JM. NIRS: a standard of care for CPB vs. an evolving standard for selective cerebral perfusion? *J Extra Corpor Technol* 2009;41(1):P11–4.
66. Greisen G, Leung T, Wolf M. Has the time come to use near-infrared spectroscopy as a routine clinical tool in preterm infants undergoing intensive care? *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 2011;369(1955):4440–51.
67. Wintermark P, Hansen A, Warfield SK, Dukhovny D, Soul J. Near-infrared spectroscopy versus magnetic resonance imaging to study brain perfusion in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Neuroimage* 2013; doi:10.1016/j.neuroimage.2013.04.072.
68. Ancora G, Maranella E, Grandi S, et al. Early predictors of short term neurodevelopmental outcome in asphyxiated cooled infants. A combined brain amplitude integrated electroencephalography and near infrared spectroscopy study. *Brain Dev* 2013;35(1):26–31.
69. Costa P, Sampaio I, Cardoso K, Moniz C, Graça AM. Does cerebral oxygenation aid in outcome prediction in asphyxiated newborns submitted to hypothermia? *Arch Dis Child* 2012;97(Suppl 2):A306–7.
70. Chock VY, Ramamoorthy C, Van Meurs KP. Cerebral oxygenation during different treatment strategies for a patent ductus arteriosus. *Neonatology* 2011;100(3):233–40.
71. Alderliesten T, Lemmers PMA, Smarius JJM, van de Vosse RE, Baerts W, van Bel F. Cerebral oxygenation, extraction, and autoregulation in very preterm infants Who develop peri-intraventricular hemorrhage. *J Pediatr* 2013;162(4):698–704.e2.

72. Kuint J, Barak M, Morag I, Maayan-Metzger A. Early treated hypotension and outcome in very low birth weight infants. *Neonatology* 2009;95(4):311–6.
73. Batton B, Li L, Newman NS, et al. Use of antihypotensive therapies in extremely preterm infants. *Pediatrics* 2013;131(6):e1865–73.
74. Greisen G. SafeBoosC - a Phase II Trial [Internet]. ClinicalTrials.gov. 2013 [cited 2013 May 11]; Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01590316?term=NCT01590316&rank=1>
75. Pape KE, Blackwell RJ, Cusick G, et al. Ultrasound detection of brain damage in preterm infants. *Lancet* 1979;1(8129):1261–4.
76. Anderson N, Allan R, Darlow B, Malpas T. Diagnosis of intraventricular hemorrhage in the newborn: value of sonography via the posterior fontanelle. *AJR Am J Roentgenol* 1994;163(4):893–6.
77. Pierrat V, Duquennoy C, van Haastert IC, Ernst M, Guilley N, de Vries LS. Ultrasound diagnosis and neurodevelopmental outcome of localised and extensive cystic periventricular leucomalacia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84(3):F151–6.
78. De Vries L, Eken P, Dubowitz L. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behav Brain Res* 1992;49(1):1–6.
79. Graça AM, Cardoso K, Costa J, Cowan F. Assessment of gestational age using cerebellar measurements at cranial ultrasound: What is the best approach? *Early Hum Dev* 2013;89(1):1–5.
80. Makhoul IR, Goldstein I, Epelman M, Tamir A, Reece EA, Sujov P. Neonatal transverse cerebellar diameter in normal and growth-restricted infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2000;9(3):155–60.
81. Davies MW, Swaminathan M, Betheras FR. Measurement of the transverse cerebellar diameter in preterm neonates and its use in assessment of gestational age. *Australas Radiol* 2001;45(3):309–12.
82. Cuddihy S, Anderson NG, Wells JE, Darlow B. Cerebellar vermis diameter at cranial sonography for assessing gestational age in low-birth-weight infants. *Pediatr Radiol* 1999;29(8):589–94.

83. Pogliani L, Radaelli G, Manfredini V, Lista G, Zuccotti G V. Height of the cerebellar vermis and gestational age at birth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31(4):401–5.
84. Co E, Raju TN, Aldana O. Cerebellar dimensions in assessment of gestational age in neonates. *Radiology* 1991;181(2):581–5.
85. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991;119(3):417–23.
86. Sasidharan K, Dutta S, Narang A. Validity of New Ballard Score until 7th day of postnatal life in moderately preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94(1):F39–44.
87. Taborda A, Pereira A, Graça AM, et al. Consenso nacional de neuro-imagiologia neonatal [Internet]. 2010 [cited 2013 Feb 8];Available from: <http://www.lusoneonatologia.com/pt/consenso/26/consensos-em-neuroimagem/>
88. Quante M, Pulzer F, Bläser A, Gebauer C, Kluge J, Robel-Tillig E. Effects of anaemia on haemodynamic and clinical parameters in apparently stable preterm infants. *Blood Transfus* 2013;11(2):227–32.
89. Nelle M, Höcker C, Zilow EP, Linderkamp O. Effects of red cell transfusion on cardiac output and blood flow velocities in cerebral and gastrointestinal arteries in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1994;71(1):F45–8.
90. Tina LG, Frigiola A, Abella R, et al. Near Infrared Spectroscopy in healthy preterm and term newborns: correlation with gestational age and standard monitoring parameters. *Curr Neurovasc Res* 2009;6(3):148–54.
91. Van Alfen-van der Velden AAEM, Claessen VPJ, Hopman JCW, Klaessens JHGM, Sengers RCA, Liem KD. Changes in cerebral oxygenation and hemodynamics during cranial ultrasound in preterm infants. *Brain Dev* 2009;31(6):427–34.
92. Larroque B, Marret S, Ancel P-Y, et al. White matter damage and intraventricular hemorrhage in very preterm infants: the EPIPAGE study. *J Pediatr* 2003;143(4):477–83.

93. Vollmer B, Roth S, Baudin J, Stewart AL, Neville BGR, Wyatt JS. Predictors of long-term outcome in very preterm infants: gestational age versus neonatal cranial ultrasound. *Pediatrics* 2003;112(5):1108–14.
94. Larroque B, Marret S, Ancel P-Y. White matter damage and intraventricular hemorrhage in very preterm infants: the EPIPAGE study. *J Pediatr* 2003;144(3):477–83.
95. Volpe JJ. Intraventricular hemorrhage in the premature infant--current concepts. Part II. *Ann Neurol* 1989;25(2):109–16.
96. Patra K, Wilson-Costello D, Taylor HG, Mercuri-Minich N, Hack M. Grades I-II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: effects on neurodevelopment. *J Pediatr* 2006;149(2):169–73.
97. McQuillen PS, Ferriero DM. Selective vulnerability in the developing central nervous system. *Pediatric Neurol* 2004;30(4):227–35.
98. De Vries L, van Haastert IC, Benders MJNL, Groenendaal F. Myth: cerebral palsy cannot be predicted by neonatal brain imaging. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011;16(5):279–87.
99. Steggerda SJ, Leijser LM, Walther FJ, van Wezel-Meijler G. Neonatal cranial ultrasonography: how to optimize its performance. *Early Hum Dev* 2009;85(2):93–9.
100. Correa F, Enríquez G, Rosselló J, et al. Posterior fontanelle sonography: an acoustic window into the neonatal brain. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25(7):1274–82.
101. McCarthy LK, Donoghue V, Murphy JFA. Ultrasonically detectable cerebellar haemorrhage in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96(4):F281–5.
102. Limperopoulos C, Benson CB, Bassan H, et al. Cerebellar hemorrhage in the preterm infant: ultrasonographic findings and risk factors. *Pediatrics* 2005;116(3):717–24.



103. Limperopoulos C, Bassan H, Gauvreau K, et al. Does cerebellar injury in premature infants contribute to the high prevalence of long-term cognitive, learning, and behavioral disability in survivors? *Pediatrics* 2007;120(3):584–93.
104. Whitelaw A, Aquilina K. Management of posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97(3):F229–3.
105. Murphy BP, Inder TE, Rooks V, et al. Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant: natural history and predictors of outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87(1):F37–41.
106. Brouwer AJ, Brouwer MJ, Groenendaal F, Benders MJNL, Whitelaw A, de Vries LS. European perspective on the diagnosis and treatment of posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97(1):F50–5.
107. Alan N, Manjila S, Minich N, et al. Reduced ventricular shunt rate in very preterm infants with severe intraventricular hemorrhage: an institutional experience. *J Neurosurg Pediatr* 2012;10(5):357–64.
108. Srinivasakumar P, Limbrick D, Munro R, et al. Posthemorrhagic ventricular dilatation-impact on early neurodevelopmental outcome. *Am J Perinatol* 2012;30(3):207–14.
109. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978;92(4):529–34.
110. De Vries L, Roelants-van Rijn AM, Rademaker K, Van Haastert IC, Beek FJ, Groenendaal F. Unilateral parenchymal haemorrhagic infarction in the preterm infant. *Eur J Paediatr Neurol* 2001;5(4):139–49.
111. Rademaker KJ, Groenendaal F, Jansen GH, Eken P, de Vries L. Unilateral haemorrhagic parenchymal lesions in the preterm infant: shape, site and prognosis. *Acta Paediatr* 1994;83(6):602–8.
112. Bassan H, Benson CB, Limperopoulos C, et al. Ultrasonographic features and severity scoring of periventricular hemorrhagic infarction in relation to risk factors and outcome. *Pediatrics* 2006;117(6):2111–8.

113. De Vries L, Groenendaal F, van Haastert IC, Eken P, Rademaker KJ, Meiners LC. Asymmetrical myelination of the posterior limb of the internal capsule in infants with periventricular haemorrhagic infarction: an early predictor of hemiplegia. *Neuropediatrics* 1999;30(6):314–9.
114. Rennie J, Hagmann C, Robertson N. The baby who had ultrasound as part of a preterm scanning protocol. In: Rennie J, Hagmann C, Robertson N, editors. *Neonatal Cerebral Investigation*. Cambridge: Cambridge University Press; 2008. p. 173–209.
115. Pinto C, Abrantes M, Moniz C, Costa J. Factores de risco associados a leucomalácia periventricular em recém-nascidos com peso inferior a 1500 gramas. *Acta Pediatr Port* 2005;36(1):23–6.
116. Lai FF, Tsou KY. Transient periventricular echodensities and developmental outcome in preterm infants. *Pediatric Neurol* 1999;21(5):797–801.
117. Resch B, Jammerneegg A, Perl E, Riccabona M, Maurer U, Müller WD. Correlation of grading and duration of periventricular echodensities with neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Pediatr Radiol* 2006;36(8):810–5.
118. Harris DL, Bloomfield FH, Teele RL, Harding JE. Variable interpretation of ultrasonograms may contribute to variation in the reported incidence of white matter damage between newborn intensive care units in New Zealand. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91(1):F11–6.
119. Van Wezel-Meijler G, De Bruïne FT, Steggerda SJ, et al. Ultrasound detection of white matter injury in very preterm neonates: practical implications. *Dev Med Child Neurol* 2011;53(Suppl 4):29–34.
120. Ringelberg J, van de Bor M. Outcome of transient periventricular echodensities in preterm infants. *Neuropediatrics* 1993;24(5):269–73.
121. Pisani F, Leali L, Moretti S, Turco E, Volante E, Bevilacqua G. Transient periventricular echodensities in preterms and neurodevelopmental outcome. *J Child Neurol* 2006;21(3):230–5.

122. Bennett FC, Silver G, Leung EJ, Mack LA. Periventricular echodensities detected by cranial ultrasonography: usefulness in predicting neurodevelopmental outcome in low-birth-weight, preterm infants. *Pediatrics* 1990;85(3 Pt 2):400–4.
123. Graça AM, Cardoso K, Costa J, Moniz C. Diagnóstico ecográfico de leucomalácia peri-ventricular não quística não prediz o menor crescimento cerebral do grande prematuro. *Acta Pediatr Port* 2012;43(5):S31.
124. DiPietro MA, Brody BA, Teele RL. Peritrigonal echogenic “blush” on cranial sonography: pathologic correlates. *AJR Am J Roentgenol* 1986;146(5):1067–72.
125. Tenorio V, Bonet-Carne E, Botet F, Marques F, Amat-Roldan I, Gratacos E. Correlation between a semiautomated method based on ultrasound texture analysis and standard ultrasound diagnosis using white matter damage in preterm neonates as a model. *J Ultrasound Med* 2011;30(10):1365–77.
126. Vansteenkiste E, Govaert P, Conneman N, Lequin M, Philips W. Segmentation of white matter flaring areas in ultrasound images of very-low-birth-weight preterm infants. *Ultrasound Med Biol* 2009;35(6):991–1004.
127. Horsch S, Muentjes C, Franz A. Ultrasound diagnosis of brain atrophy is related to neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Acta Paediatr* 2005;94(12):1815–21.
128. Vollmer B, Roth S, Riley K, Sellwood MW. Neurodevelopmental outcome of preterm infants with ventricular dilatation with and without associated haemorrhage. *Dev Med Child Neurol* 2006;48:348–52.
129. Csutak R, Unterassinger L, Rohrmeister C, Weninger M, Vergesslich KA. Three-dimensional volume measurement of the lateral ventricles in preterm and term infants: evaluation of a standardised computer-assisted method in vivo. *Pediatr Radiol* 2003;33(2):104–9.
130. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, Leviton A, Paneth N. Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. *Dev Med Child Neurol* 2005;47(8):571–6.

131. Cowan FM, de Vries LS. The internal capsule in neonatal imaging. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;10(5):461–74.
132. Hart A, Whitby E, Wilkinson S, Alladi S, Paley M, Smith M. Neurodevelopmental outcome at 18 months in premature infants with diffuse excessive high signal intensity on MR imaging of the brain. *Pediatr Radiol* 2011;41(10):1284–92.
133. Jeon TY, Kim JH, Yoo S-Y, et al. Neurodevelopmental outcomes in preterm infants: comparison of infants with and without diffuse excessive high signal intensity on MR images at near-term-equivalent age. *Radiology* 2012;263(2):518–26.
134. De Bruïne FT, van den Berg-Huysmans AA, Leijser LM, et al. Clinical implications of MR imaging findings in the white matter in very preterm infants: a 2-year follow-up study. *Radiology* 2011;261(3):899–906.
135. Maalouf E, Duggan P, Counsell S, et al. Comparison of findings on cranial ultrasound and magnetic resonance imaging in preterm infants. *Pediatrics* 2001;107(4):719–27.
136. Tam EWY, Rosenbluth G, Rogers EE, et al. Cerebellar hemorrhage on magnetic resonance imaging in preterm newborns associated with abnormal neurologic outcome. *J Pediatr* 2011;158(2):245–50.
137. Ment L, Hirtz D, Hüppi PS. Imaging biomarkers of outcome in the developing preterm brain. 2009;8(11):1042–55.
138. Counsell S, Allsop J, Harrison M, et al. Diffusion-weighted imaging of the brain in preterm infants with focal and diffuse white matter abnormality. *Pediatrics* 2003;112(1 Pt 1):1–7.
139. Arzoumanian Y, Mirmiran M, Barnes PD, et al. Diffusion tensor brain imaging findings at term-equivalent age may predict neurologic abnormalities in low birth weight preterm infants. 2003;24(8):1646–53.
140. Hüppi PS, Murphy BP, Maier S, et al. Microstructural brain development after perinatal cerebral white matter injury assessed by diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Pediatrics* 2001;107(3):455–60.

141. Boardman JP, Counsell S, Rueckert D, et al. Abnormal deep grey matter development following preterm birth detected using deformation-based morphometry. *Neuroimage* 2006;32(1):70–8.
142. Inder TE, Warfield SK, Wang H, Hüppi PS, Volpe JJ. Abnormal cerebral structure is present at term in premature infants. *Pediatrics* 2005;115(2):286–94.
143. Ajayi-Obe M, Saeed N, Cowan FM, Rutherford MA, Edwards AD. Reduced development of cerebral cortex in extremely preterm infants. *Lancet* 2000;356(9236):1162–3.
144. Mirmiran M, Barnes PD, Keller K, et al. Neonatal brain magnetic resonance imaging before discharge is better than serial cranial ultrasound in predicting cerebral palsy in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 2004;114(4):992–8.
145. De Vries LS, Cowan FM. Should cranial MRI screening of preterm infants become routine? *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3(10):532–3.
146. Battin M, Maalouf E, Counsell S, et al. Physiological stability of preterm infants during magnetic resonance imaging. *Early Hum Dev* 1998;52(2):101–10.
147. Litman RS, Soin K, Salam A. Chloral hydrate sedation in term and preterm infants: an analysis of efficacy and complications. *Anesth Analg* 2010;110(3):739–46.
148. Merchant N, Groves A, Larkman DJ, et al. A patient care system for early 3.0 Tesla magnetic resonance imaging of very low birth weight infants. *Early Hum Dev* 2009;85(12):779–83.
149. Plaisier A, Raets MM, van der Starre C, et al. Safety of routine early MRI in preterm infants. *Pediatr Radiol* 2012;42(10):1205–11.
150. Van Wezel-Meijler G, Leijser LM, de Bruïne FT, Steggerda SJ, van der Grond J, Walther FJ. Magnetic resonance imaging of the brain in newborn infants: practical aspects. *Early Hum Dev* 2009;85(2):85–92.
151. Janvier A, Barrington K. Trying to predict the future of ex-preterm infants: who benefits from a brain MRI at term? *Acta Paediatr* 2012;101(10):1016–7.

152. Pearce R, Baardsnes J. Term MRI for small preterm babies: do parents really want to know and why has nobody asked them? *Acta Paediatr* 2012;101(10):1013–5.
153. Roberts G, Anderson PJ, De Luca C, Doyle LW. Changes in neurodevelopmental outcome at age eight in geographic cohorts of children born at 22-27 weeks' gestational age during the 1990s. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95(2):F90–4.
154. Beaino G, Khoshnood B, Kaminski M, et al. Predictors of cerebral palsy in very preterm infants: the EPIPAGE prospective population-based cohort study. *Dev Med Child Neurol* 2010;52(6):e119–25.
155. Leijser LM, de Bruïne FT, Steggerda SJ, van der Grond J, Walther FJ, van Wezel-Meijler G. Brain imaging findings in very preterm infants throughout the neonatal period: part I. Incidences and evolution of lesions, comparison between ultrasound and MRI. *Early Hum Dev* 2009;85(2):101–9.
156. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N Engl J Med* 2000;343(6):378–84.
157. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2005;352(1):9–19.
158. Nosarti C, Walshe M, Rushe TM, et al. Neonatal ultrasound results following very preterm birth predict adolescent behavioral and cognitive outcome. *Dev Neuropsychol* 2011;36(1):118–35.
159. Counsell S, Boardman JP. Differential brain growth in the infant born preterm: current knowledge and future developments from brain imaging. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;10(5):403–10.
160. Hüppi PS, Warfield SK, Kikinis R, et al. Quantitative magnetic resonance imaging of brain development in premature and mature newborns. *Ann Neurol* 1998;43(2):224–35.
161. Lind A, Parkkola R, Lehtonen L, et al. Associations between regional brain volumes at term-equivalent age and development at 2 years of age in preterm children. *Pediatr Radiol* 2011;41(8):953–61.

162. Martinussen M, Flanders DW, Fischl B, et al. Segmental brain volumes and cognitive and perceptual correlates in 15-year-old adolescents with low birth weight. *J Pediatr* 2009;155(6):848–853.e1.
163. Peterson B, Anderson A. Regional brain volumes and their later neurodevelopmental correlates in term and preterm infants. *Pediatrics* 2003;111:939–48.
164. Peterson B, Vohr B, Staib L, et al. Regional brain volume abnormalities and long-term cognitive outcome in preterm infants. *JAMA* 2000;284(15):1939–47.
165. Valkama a M, Pääkkö EL, Vainionpää LK, Lanning FP, Ilkko E a, Koivisto ME. Magnetic resonance imaging at term and neuromotor outcome in preterm infants. *Acta Paediatr* 2000;89(3):348–55.
166. Kapellou O, Counsell S, Kennea N, et al. Abnormal cortical development after premature birth shown by altered allometric scaling of brain growth. *PLoS Med* 2006;3(8):e265.
167. Mathur AM, Neil JJ, Inder TE. Understanding braininjury and neurodevelopmental disabilities in the preterm infant : The evolving role of advanced magnetic resonance imaging. *Semin Perinatol* 2010;34(1):57–66.
168. Srinivasan L, Dutta R, Counsell S, et al. Quantification of deep gray matter in preterm infants at term-equivalent age using manual volumetry of 3-tesla magnetic resonance images. *Pediatrics* 2007;119(4):759–65.
169. Srinivasan L, Allsop J, Counsell S, Boardman JP, Edwards AD, Rutherford M. Smaller cerebellar volumes in very preterm infants at term-equivalent age are associated with the presence of supratentorial lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27(3):573–9.
170. Van Kooij BJ, de Vries LS, Ball G, et al. Neonatal tract-based spatial statistics findings and outcome in preterm infants. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012;33(1):188–94.
171. Mewes AU, Hüppi PS, Als H, et al. Regional brain development in serial magnetic resonance imaging of low-risk preterm infants. *Pediatrics* 2006;118(1):23–33.

172. Boardman JP, Counsell S, Rueckert D, et al. Early growth in brain volume is preserved in the majority of preterm infants. *Ann Neurol* 2007;62(2):185–92.
173. Kaukola T, Kapellou O, Laroche S, et al. Severity of perinatal illness and cerebral cortical growth in preterm infants. *Acta Paediatr* 2009;98(6):990–5.
174. Fenton T. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatrics* 2003;10:1–10.
175. The International Neonatal Network. The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. *Lancet* 1993;342(8865):193–8.
176. Lam WW, Ai VH, Wong V, Leong LL. Ultrasonographic measurement of subarachnoid space in normal infants and children. *Pediatric Neurol* 2001;25(5):380–4.
177. Armstrong DL, Bagnall C, Harding JE, Teele RL. Measurement of the subarachnoid space by ultrasound in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;86(2):F124–6.
178. Leijser LM, Srinivasan L, Rutherford M, Counsell S, Allsop J, Cowan FM. Structural linear measurements in the newborn brain: accuracy of cranial ultrasound compared to MRI. *Pediatr Radiol* 2007;37(7):640–8.
179. Levene MI. Measurement of the growth of the lateral ventricles in preterm infants with real-time ultrasound. *Arch Dis Child* 1981;56(12):900–4.
180. Davies MW, Swaminathan M, Chuang S, Betheras FR. Reference ranges for the linear dimensions of the intracranial ventricles in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82(3):F218–223.
181. Saliba E, Bertrand P, Gold F, Vaillant MC, Laugier J. Area of lateral ventricles measured on cranial ultrasonography in preterm infants: reference range. *Arch Dis Child* 1990;65(10 Spec No):1029–32.



182. Schimmel MS, Hammerman C, Bromiker R, Berger I. Third ventricle enlargement among newborn infants with trisomy 21. *Pediatrics* 2006;117(5):e928–31.
183. Brennan P. Statistical methods for assessing observer variability in clinical measures. *BMJ* 1992;304:1491–4.
184. Vohr BR, Wright LL, Poole WK, McDonald SA. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants <32 weeks' gestation between 1993 and 1998. *Pediatrics* 2005;116(3):635–43.
185. Krishnan M, Dyet L, Boardman JP, et al. Relationship between white matter apparent diffusion coefficients in preterm infants at term-equivalent age and developmental outcome at 2 years. *Pediatrics* 2007;120(3):e604–9.
186. Marlow N, Morris T, Brocklehurst P, et al. A randomised trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for neonatal sepsis: outcomes at 2 years. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98(1):F46–53.
187. Graça AM, Cardoso K, Costa J, Cowan FM. Cerebral volume at term age: Comparison between preterm and term-born infants using cranial ultrasound. *Early Hum Dev* 2013;89(9):643–8.
188. Leviton A, Gressens P. Neuronal damage accompanies perinatal white-matter damage. *Trends Neurosci* 2007;30(9):473–8.
189. Hintz S, Slovis T, Bulas D. Interobserver reliability and accuracy of cranial ultrasound scanning interpretation in premature infants. *J Pediatr* 2007;150(6):592–6.
190. Debillon T, N'Guyen S, Muet A, Quere MP, Moussaly F, Roze JC. Limitations of ultrasonography for diagnosing white matter damage in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88(4):F275–9.
191. Inder TE, Anderson NJ, Spencer C, Wells S, Volpe JJ. White matter injury in the premature infant: a comparison between serial cranial sonographic and MR findings at term. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24(5):805–9.

192. Leijser LM, de Bruïne FT, van der Grond J, Steggerda SJ, Walther FJ, van Wezel-Meijler G. Is sequential cranial ultrasound reliable for detection of white matter injury in very preterm infants? *Neuroradiology* 2010;52(5):397–406.
193. Miller SP, Cozzio CC, Goldstein RB, et al. Comparing the diagnosis of white matter injury in premature newborns with serial MR imaging and transfontanel ultrasonography findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24(8):1661–9.
194. Jongmans M, Henderson S, de Vries L, Dubowitz L. Duration of periventricular densities in preterm infants and neurological outcome at 6 years of age. *Arch Dis Child* 1993;69(1 Spec No):9–13.
195. Levene M, Dowling S, Graham M, Fogelman K, Galton M, Phillips M. Impaired motor function (clumsiness) in 5 year old children: correlation with neonatal ultrasound scans. *Arch Dis Child* 1992;67(6):687–90.
196. Achiron R. Development of the human fetal corpus callosum: a high-resolution, cross-sectional sonographic study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:343–7.
197. Anderson N, Laurent I, Woodward L. Detection of impaired growth of the corpus callosum in premature infants. *Pediatrics* 2006;118(3):951–60.
198. Al Tawil KI, El Mahdy HS, Al Rifai MT, Tamim HM, Ahmed IA, Al Saif SA. Risk factors for isolated periventricular leukomalacia. *Pediatr Neurol* 2012;46(3):149–53.
199. Resch B, Neubauer K, Hofer N, et al. Episodes of hypocarbia and early-onset sepsis are risk factors for cystic periventricular leukomalacia in the preterm infant. *Early Hum Dev* 2012;88(1):27–31.
200. De Vries LS, Regev R, Pennock JM, Wigglesworth JS, Dubowitz L. Ultrasound evolution and later outcome of infants with periventricular densities. *Early Hum Dev* 1988;16(2-3):225–33.
201. Inder TE, Huppi PS, Warfield S, et al. Periventricular white matter injury in the premature infant is followed by reduced cerebral cortical gray matter volume at term. *Ann Neurol* 1999;46(5):755–60.

202. Cheong JLY, Thompson DK, Wang HX, et al. Abnormal white matter signal on MR imaging is related to abnormal tissue microstructure. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30(3):623–8.
203. Anjari M, Srinivasan L, Allsop J, et al. Diffusion tensor imaging with tract-based spatial statistics reveals local white matter abnormalities in preterm infants. *Neuroimage* 2007;35(3):1021–7.
204. Volpe J. The encephalopathy of prematurity—brain injury and impaired brain development inextricably intertwined. *Semin Pediatr Neurol* 2009;16(4):167–78.
205. Keunen K, Kersbergen K, Groenendaal F, Isgum I, de Vries LS, Benders MJNL. Brain tissue volumes in preterm infants: prematurity, perinatal risk factors and neurodevelopmental outcome: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(Suppl 1):89–100.
206. Haldipur P, Bharti U, Alberti C, et al. Preterm delivery disrupts the developmental program of the cerebellum. *PLoS One* 2011;6(8):e23449.
207. Schlapbach LJ, Adams M, Proietti E, et al. Outcome at two years of age in a Swiss national cohort of extremely preterm infants born between 2000 and 2008. *BMC Pediatrics* 2012;12(1):198.
208. Moore T, Hennessy EM, Myles J, et al. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *BMJ* 2012;345:e7961.
209. Shah DK, Anderson PJ, Carlin JB, et al. Reduction in cerebellar volumes in preterm infants: relationship to white matter injury and neurodevelopment at two years of age. *Pediatr Res* 2006;60(1):97–102.
210. Limperopoulos C, Soul JS, Gauvreau K, et al. Late gestation cerebellar growth is rapid and impeded by premature birth. *Pediatrics* 2005;115(3):688–95.
211. Limperopoulos C, Soul JS, Haidar H, et al. Impaired trophic interactions between the cerebellum and the cerebrum among preterm infants. *Pediatrics* 2005;116(4):844–50.

212. Allin M, Matsumoto H, Santhouse a M, et al. Cognitive and motor function and the size of the cerebellum in adolescents born very pre-term. *Brain* 2001;124(Pt 1):60–6.
213. Parker J, Mitchell A, Kalpakidou A, et al. Cerebellar growth and behavioural & neuropsychological outcome in preterm adolescents. *Brain* 2008;131(Pt 5):1344–51.
214. Achiron R, Kivilevitch Z, Lipitz S, Gamzu R, Almog B, Zalel Y. Development of the human fetal pons: in utero ultrasonographic study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24(5):506–10.
215. Goodwin L, Quisling G, Quisling RG. The neonatal cisterna magna: ultrasonic evaluation. *Radiology* 1983;149(3):691–5.
216. Tam EWY, Chau V, Ferriero DM, et al. Preterm cerebellar growth impairment after postnatal exposure to glucocorticoids. *Sci Transl Med* 2011;3(105):105ra105.
217. Messerschmidt A, Prayer D, Brugger PC, et al. Preterm birth and disruptive cerebellar development: assessment of perinatal risk factors. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12(6):455–60.
218. Van Kooij BJ, Benders M, Anbeek P, Van Haastert IC, De Vries LS, Groenendaal F. Cerebellar volume and proton magnetic resonance spectroscopy at term, and neurodevelopment at 2 years of age in preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 2012;54(3):260–6.
219. Spittle AJ, Doyle LW, Anderson PJ, et al. Reduced cerebellar diameter in very preterm infants with abnormal general movements. *Early Hum Dev* 2010;86(1):1–5.
220. Verburg B, Steegers E, De Ridder M, et al. New charts for ultrasound dating of pregnancy and assessment of fetal growth: longitudinal data from a population-based cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31(4):388–96.
221. Hill LM, Guzick D, Fries J, Hixson J, Rivello D. The transverse cerebellar diameter in estimating gestational age in the large for gestational age fetus. *Obstet Gynecol* 1990;75(6):981–5.

222. Goldstein I, Reece EA, Pilu G, Bovicelli L, Hobbins JC. Cerebellar measurements with ultrasonography in the evaluation of fetal growth and development. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156(5):1065–9.
223. Holanda-Filho JA, Souza AI, Souza ASR, Figueroa JN, Ferreira ALCG, Cabral-Filho JE. Fetal transverse cerebellar diameter measured by ultrasound does not differ between genders. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284(2):299–302.
224. Reece EA, Goldstein I, Pilu G, Hobbins JC. Fetal cerebellar growth unaffected by intrauterine growth retardation: a new parameter for prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157(3):632–8.
225. Shimizu T, Gaudette S, Nimrod C. Transverse cerebellar diameter in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167(4 Pt 1):1004–8.
226. Chavez MR, Ananth C V, Smulian JC, Yeo L, Oyelese Y, Vintzileos AM. Fetal transcerebellar diameter measurement with particular emphasis in the third trimester: a reliable predictor of gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(3):979–84.
227. Triulzi F, Parazzini C, Righini A. MRI of fetal and neonatal cerebellar development. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;10(5):411–20.
228. Stewart AL, Thorburn RJ, Hope PL, Goldsmith M, Lipscomb AP, Reynolds EO. Ultrasound appearance of the brain in very preterm infants and neurodevelopmental outcome at 18 months of age. *Arch Dis Child* 1983;58(8):598–604.
229. Wilson J, Jungner G. Principles and practise of screening for disease. Geneva: 1968.
230. Resch B, Kaltenberger Z, Resch E, Müller W, Berghold A, Riccabona M. Interobserver reliability of neonatal cranial ultrasound scanning regarding white matter disease. *Pediatr Neonatol* 2013;54(3):214–5.
231. Leijser LM, Srinivasan L, Rutherford M, et al. Frequently encountered cranial ultrasound features in the white matter of preterm infants: correlation with MRI. *Eur J Paediatr Neurol* 2009;13(4):317–26.

232. Anderson N, Wells E, Hay R, Darlow B. Cerebellar vermis measurement at cranial sonography for assessing gestational age in the newborn weighing less than 2000 grams. *Early Hum Dev* 1996;44(1):59–70.
233. Comissão Nacional para a saúde materna da criança e do adolescente. Carta hospitalar materna, da criança e do adolescente (proposta). 2012.
234. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD004454.
235. McCarthy LK, O'Donnell CPF. Warming preterm infants in the delivery room: polyethylene bags, exothermic mattresses or both? *Acta Paediatr* 2011;100(12):1534–7.
236. Chantaroj S, Techasatid W. Effect of polyethylene bag to prevent heat loss in preterm infants at birth: a randomized controlled trial. *J Med Assoc Thai* 2011;94(Suppl 7):S32–7.
237. Wiswell TE. Resuscitation in the delivery room: lung protection from the first breath. *Respir Care* 2011;56(9):1360–8.
238. Rocha G, Saldanha J, Macedo I, Areias A, Graça AM, Tomé T. Condições de assistência ao recém-nascido na Sala de Partos - Inquérito Nacional (2009). *Acta Med Port* 2011;24(2009):213–28.
239. Magee L, Sawchuck D, Synnes A, von Dadelszen P. SOGC Clinical Practice Guideline. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33(5):516–29.
240. Berrington JE, Hearn RI, Bythell M, Wright C, Embleton ND. Deaths in preterm infants: changing pathology over 2 decades. *J Pediatr* 2012;160(1):49–53.e1.
241. Flor-de-Lima F, Rocha G, Guimarães H. Impact of changes in perinatal care on neonatal respiratory outcome and survival of preterm newborns: an overview of 15 years. *Crit Care Res Pract* 2012;2012:643246.
242. Carlo W. Gentle ventilation: the new evidence from the SUPPORT, COIN, VON, CURPAP, Colombian Network, and Neocosur Network trials. *Early Hum Dev* 2012;88(Suppl 2):S81–3.

243. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2010 update. *Neonatology* 2010;97(4):402–17.
244. Graça AM, Costa P, Boto L, Cardoso K, Abrantes M, Moniz C. Less invasive ventilatory support to the VLBW infant - should we change our practice. *Acta Paediatr* 2009;98(Suppl. 460):147.
245. Albertine KH. Brain injury in chronically ventilated preterm neonates: collateral damage related to ventilation strategy. *Clin Perinatol* 2012;39(3):727–40.
246. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet J-M, Carlin JB. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med* 2008;358(7):700–8.
247. Finer NN, Carlo W, Walsh MC, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010;362(21):1970–9.
248. Boost II collaborative groups. Oxygen Saturation and Outcomes in Preterm Infants. *N Engl J Med* 2013;368(22):2094–104.
249. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Ko H. Restricted versus liberal oxygen exposure for preventing morbidity and mortality in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD001077.
250. Askie LM. Optimal oxygen saturations in preterm infants: a moving target. *Curr Opin Pediatr* 2013;25(2):188–92.
251. Doyle LW, Cheong J, Hunt RW, et al. Caffeine and brain development in very preterm infants. *Ann Neurol* 2010;68(5):734–42.
252. Schmidt B, Anderson PJ, Doyle LW, et al. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. *JAMA* 2012;307(3):275–82.
253. Davis PG, Schmidt B, Roberts RS, et al. Caffeine for Apnea of Prematurity trial: benefits may vary in subgroups. *J Pediatr* 2010;156(3):382–7.

- 254. Henderson-Smart DJ, De Paoli AG. Prophylactic methylxanthine for prevention of apnoea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(12):CD000432.
- 255. Gray PH, Flenady VJ, Charles BG, Steer PA. Caffeine citrate for very preterm infants: Effects on development, temperament and behaviour. *J Paediatr Child Health* 2011;47(4):167–72.
- 256. Bhutta AT, Anand KJS. Vulnerability of the developing brain. Neuronal mechanisms. *Clin Perinatol* 2002;29(3):357–72.
- 257. Als H, Duffy FH, McAnulty GB, et al. Early experience alters brain function and structure. *Pediatrics* 2004;113(4):846–57.
- 258. Pinelli J, Symington A. Non-nutritive sucking for promoting physiologic stability and nutrition in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD001071.
- 259. Stevens B, Yamada J, Lee G, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(1):CD001069.
- 260. Symington A, Pinelli J. Developmental care for promoting development and preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD001814.
- 261. Als H, Duffy FH, McAnulty G, et al. NIDCAP improves brain function and structure in preterm infants with severe intrauterine growth restriction. *J Perinatol* 2012;32(10):797–803.
- 262. Weindling M. Intervention after brain injury to reduce disability. *Semin Neonatol* 2000;5(1):53–60.
- 263. Spittle A, Orton J, Anderson P, Boyd R, Doyle LW. Early developmental intervention programmes post-hospital discharge to prevent motor and cognitive impairments in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD005495.



264. Oberg GK, Campbell SK, Girolami GL, Ustad T, Jørgensen L, Kaaresen PI. Study protocol: an early intervention program to improve motor outcome in preterm infants: a randomized controlled trial and a qualitative study of physiotherapy performance and parental experiences. *BMC Pediatrics* 2012;12:15.
265. Bonifacio SL, Glass HC, Peloquin S, Ferriero DM. A new neurological focus in neonatal intensive care. *Nat Rev Neurol* 2011;7(9):485–94.
266. De Vries L, Liem KD, Dijk K Van, et al. Early versus late treatment of posthaemorrhagic ventricular dilatation: results of a retrospective study from five neonatal intensive care units in The Netherlands. *Acta Paediatr* 2002;91(2):212–7.
267. Bouslama M, Renaud J, Olivier P, et al. Melatonin prevents learning disorders in brain-lesioned newborn mice. *Neuroscience* 2007;150(3):712–9.
268. Edwards AD, Bisson I, Merchant N. MINT - Melatonin As A Novel Neuroprotectant In Preterm Infants-Trial Study [Internet]. [cited 24/2/2013]; Available from: <http://england.ukcrn.org.uk/StudyDetail.aspx?StudyID=8659>.
269. Fauchère J-C, Dame C, Vonthein R, et al. An approach to using recombinant erythropoietin for neuroprotection in very preterm infants. *Pediatrics* 2008;122(2):375–82.
270. Bucher HU, Swiss Neonatal Network. Does erythropoietin improve outcome in very preterm infants? [Internet]. [cited 24/2/2013]; Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00413946>.
271. Graça AM, Geraldo AF, Cardoso K, Cowan FM. The preterm cerebellum at term age: ultrasound measurements are not different from infants born at term. *Pediatr Res* 2013;doi:10.1038/pr.2013.154.



# Contribuição do autor

---

## Publicações

### ***Artigos publicados ou aceites para publicação***

André M. Graça, Kátia Cardoso, João Costa, Frances Cowan

**Assessment of gestational age using cerebellar measurements at cranial ultrasound: what is the best approach?**

*Early Hum Dev* 2013; 89(9): 1-5

André M. Graça, Kátia Cardoso, João Costa, Frances Cowan

**Cerebral volume at term age: comparison between preterm and term-born infants using cranial ultrasound**

*Early Hum Dev* 2013; 89(9): 643-8

André M. Graça, Ana Filipa Geraldo, Kátia Cardoso, Frances Cowan

**The preterm cerebellum at term age: ultrasound measurements are not different from infants born at term.**

*Pediatr Res* 2013 (doi:10.1038/pr.2013.154)

André M. Graça, Isabel Sampaio, Carlos Moniz, Maria Céu Machado

**Electroencefalograma de amplitude integrada (aEEG) no recém-nascido com patologia neurológica – uma técnica a generalizar**

*Acta Pediatr Port* 2012; 43(5):179-86

André M. Graça, Frances Cowan

**Definição do prognóstico em recém-nascidos com problemas neurológicos – Estado da arte**

*Acta Pediatr Port* 2005; 36: 208-19

## ***Resumos publicados***

André M. Graça, Duarte Freitas, João Costa

### **Contribution of cerebral ultrasound measurements for assessing cerebral growth in VLBW neonates**

*Abstract Book of Hot Topics in Neonatology 2007* (page 252)

André M. Graça, Duarte Freitas, Kátia Cardoso, João Costa

### **Inadequate cerebral growth of VLBW infants when assessed at near-term corrected age**

*Arch Dis Child* 2008; 93: pw217

André M. Graça, Kátia Cardoso, Frances Cowan

### **Assessment of gestational age in very preterm neonates using cerebellar measurements at cranial ultrasound - what is the best approach?**

*Pediatr Res* 2010; 68(Sup.1): 105

André M. Graça, Kátia Cardoso, João Costa

### **Modelo tridimensional para estimar por ecografia cerebral o crescimento cerebral extra-uterino nos recém-nascidos de muito baixo peso**

*Acta Pediatr Port* 2011; 42(5) Supl.1: S24

André M. Graça, Kátia Cardoso

### **Reduced brain size of very preterm infants at term-equivalent age can be estimated using cerebral ultrasound measurements**

*Pediatr Res* 2011; 70(5): 174

André M. Graça, Kátia Cardoso, João Costa

### **Modelo tridimensional para estimar por ecografia cerebral o crescimento cerebral extra-uterino nos recém-nascidos de muito baixo peso**

*Acta Pediatr Port* 2011; 42(5) Supl.1: S24

André M. Graça, Kátia Cardoso, João Costa, Carlos Moniz

### **Diagnóstico ecográfico de leucomalácia peri-ventricular não quística não prediz o menor crescimento cerebral do grande prematuro**

*Acta Pediatr Port* 2012; 43(5) Supl.1: S31

André M. Graça, Ana Filipa Geraldo, Kátia Cardoso, Carlos Moniz, Frances Cowan

**Is cerebellar growth spared during neonatal period in very preterm infants?**

*Acta Med Port* 2012; 25(S2): 135

André M. Graça, Hugo Cavaco, Kátia Cardoso, Carlos Moniz

**Coronal ventricular area is a better discriminator of differences in ventricular size than linear measurements in very preterm infants**

*Acta Med Port* 2012; 25(S2): 202

André M. Graça, Hugo Cavaco, Kátia Cardoso, Carlos Moniz

**Post-haemorrhagic ventricular dilatation: are traditional ultrasound measurements the ideal tools for deciding surgery?**

*Acta Med Port* 2012; 25(S2): 203

### ***Protocolos publicados***

Adelaide Taborda, Almerinda Pereira, André M. Graça e col

**Consenso nacional de neuroimagiologia neonatal – 2ª edição**

Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2010

## **Comunicações em congressos**

### ***Comunicações por convite***

**Ecografia cerebral transfontanelar – Papel na determinação do prognóstico neurológico do recém-nascido**

Mesa redonda “Da imagiologia clássica à imagiologia de intervenção”

XIII Jornadas do Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria

Lisboa, 9/11/2006

### ***Comunicações livres***

André M. Graça, Duarte Freitas, Kátia Cardoso, João Costa

#### **Crescimento cerebral inadequado do RNMBP – Contributo da ecografia cerebral**

XXXVI Jornadas Nacionais de Neonatologia

Viseu, 8-10/5/2008 (Prémio para melhor comunicação livre)

André M. Graça, Duarte Freitas, Kátia Cardoso, João Costa

#### **Crescimento cerebral inadequado do grande prematuro – Contributo da ecografia cerebral**

XV Jornadas de Pediatria do Hospital de Santa Maria

Lisboa, 7/11/2008 (Prémio para melhor comunicação livre)

André M. Graça, Kátia Cardoso, Frances Cowan

#### **Determinação da idade gestacional utilizando medições ecográficas do cerebello**

XXXVIII Jornadas Nacionais de Neonatologia

Guimarães, 13 e 14/5/2010

Diana Pignatelli, Kátia Cardoso, Paula Costa, André M. Graça, Margarida Abrantes

#### **Morbilidade neuro-sensorial em recém-nascidos de muito baixo peso**

XVII Jornadas de Pediatria do Hospital de Santa Maria

Lisboa, 17-20/11/2010

André M. Graça, Kátia Cardoso, João Costa

#### **Menor crescimento cerebral extra-uterino nos recém-nascidos de muito baixo peso avaliado por ecografia cerebral na idade equivalente ao termo**

XL Jornadas Nacionais de Neonatologia

Coimbra, 27/5/2011 (Prémio para melhor comunicação livre)

André M. Graça, Kátia Cardoso, João Costa

**Modelo tridimensional para estimar por ecografia cerebral o crescimento cerebral extra-uterino nos recém-nascidos de muito baixo peso**

XII Congresso Nacional de Pediatria

Albufeira, 6-8/10/2011 (Prémio para melhor comunicação livre)

André M. Graça, Kátia Cardoso, João Costa, Carlos Moniz

**Diagnóstico ecográfico de leucomalácia peri-ventricular não quística não prediz menor crescimento cerebral do grande prematuro**

XIII Congresso Nacional de Pediatria

Tróia, 11-13/10/2012

André M. Graça, Kátia Cardoso, João Costa, Frances Cowan

**Factores clínicos relacionados com o crescimento cerebral adverso no grande prematuro**

XIX Jornadas de Pediatria do HSM

Lisboa, 8-9/11/2012

André M. Graça, Ana Filipa Geraldo, Kátia Cardoso, Carlos Moniz, Frances Cowan

**Is cerebellar growth spared during neonatal period in very preterm infants?**

III International Congress of the UENPS

Porto, 14-17/11/2012 (Finalista do prémio para melhor comunicação livre – *Academic Olympics*)

André M. Graça

**Cerebral volume at term age: comparison between preterm and term-born infants using cranial ultrasound**

6th PhD Students Meeting IMM/CAML

Lisboa, 29-30/11/2012

## **Posters**

André M. Graça, Duarte Freitas, João Costa.

### **Contribution of cerebral ultrasound measurements for assessing cerebral growth in VLBW neonates**

Hot Topics in Neonatology

Washington, EUA, 4-5/12/2007

André M. Graça, Duarte Freitas, Kátia Cardoso, João Costa

### **Inadequate cerebral growth of VLBW infants when assessed at near-term corrected age**

2nd Congress of the European Academy of Paediatrics

Nice, França, 24-28/10/2008

André M. Graça, Kátia Cardoso, Frances Cowan

### **Assessment of gestational age in very preterm neonates using cerebellar measurements at cranial ultrasound - what is the best approach?**

3rd Congress of the European Academy of Pediatric Societies

Copenhagen, Dinamarca, 23-26/10/2010

Diana Pignatelli, Andreia Francisco, Paula Costa, André M. Graça, Margarida Abrantes

### **Morbilidade neuro-sensorial em recém-nascidos de extremo baixo peso**

(Poster com apresentação em sala)

XXXIX Jornadas Nacionais de Neonatologia, Lisboa, 5-6/11/2010

André M. Graça, Kátia Cardoso

### **Reduced brain size of very preterm infants at term equivalent age can be estimated using cerebral ultrasound measurements**

52th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Research

Newcastle, Reino Unido, 14-17/10/2011

André M. Graça, Hugo Cavaco, Kátia Cardoso, Carlos Moniz

### **Coronal ventricular area is a better discriminator of differences in ventricular size than linear measurements in very preterm infants**

III International Congress of the UENPS

Porto, 14-17/11/2012



André M. Graça, Hugo Cavaco, Kátia Cardoso, Carlos Moniz

**Post-haemorrhagic ventricular dilatation: are traditional ultrasound measurements the ideal tools for deciding surgery?**

III International Congress of the UENPS

Porto, 14-17/11/2012



# Agradecimentos

---

A conclusão desta dissertação só foi possível devido à colaboração de muitas pessoas em diferentes aspectos, e a quem manifesto de forma sincera o meu profundo agradecimento:

À **Prof.<sup>a</sup> Doutora Ana Isabel Lopes**, que aceitou desde o início ser orientadora desta tese num tema distante da sua área de especialização, mas que teve sempre uma palavra a dizer sobre todas as questões levantadas, além de ter manifestado em permanência um grande entusiasmo em relação à relevância científica dos resultados que fui obtendo.

Ao **Prof. Doutor Jorge Guedes Campos**, que aceitou ser orientador desta tese, mostrando sempre um grande interesse pelo andamento dos trabalhos.

À **Prof.<sup>a</sup> Doutora Frances M. Cowan**, que constitui uma referência internacional na área da imagiologia do RN e do estudo do prognóstico do RN com risco neurológico, com quem tenho tido a honra de colaborar desde 2003, pelo apoio científico incondicional à realização do projecto, e pela disponibilidade permanente para a revisão exaustiva dos trabalhos apresentados e publicados.

À **Prof.<sup>a</sup> Doutora Maria do Céu Machado**, actual directora do Departamento de Pediatria e coordenadora da Clínica Universitária de Pediatria, pelo estímulo que sempre deu à realização desta tese desde que assumiu a direcção do Departamento de Pediatria, e por ter concedido autorização para alterações temporárias ao meu horário de trabalho que foram essenciais para a redacção desta tese.

Ao **Prof. Dr. Carlos Moniz**, meu mentor em Neonatologia e actual director de serviço, pelo estímulo constante e por ter criado condições para que o trabalho pudesse ser realizado e escrito.

Ao **Dr. João Costa**, que me ajudou a dar os primeiros passos na ecografia cerebral e contribuiu de forma significativa para a maioria dos trabalhos subjacentes a esta tese.

À **Dra. Kátia Cardoso**, que ao longo do seu internato de Pediatria, pelo qual fui responsável na qualidade de tutor, por toda o trabalho que fez com os dados clínicos nos trabalhos subjacentes a esta tese.

À **Dra. Ana Filipa Geraldo**, interna de Neurorradiologia que demonstrou grande interesse em aprender comigo ecografia cerebral, pela sua colaboração imprescindível num dos trabalhos.

Ao **Prof. Doutor Lincoln Justo da Silva** por ter sempre estimulado o meu interesse pela investigação científica de qualidade e por me ter proporcionado o acesso ao estágio no Hammersmith Hospital, que se revelou fundamental para a aquisição de competências indispensáveis à elaboração deste projecto.

Aos anteriores directores do Departamento, **Prof. Doutor Gomes-Pedro** e **Prof. Doutor Paulo Ramalho**, por igualmente terem apoiado a realização deste trabalho.

Ao **Prof. Doutor Luís Pereira da Silva** por me ter estimulado a prosseguir com este trabalho após ter ouvido a minha primeira apresentação relacionada com o tema.

À **Dra. Catarina Silva** pelo apoio estatístico que deu à realização do projecto.

A todo o pessoal médico, de enfermagem, administrativo e auxiliar do Serviço de Neonatologia por terem sempre facilitado a realização deste trabalho.

Aos pais das crianças internadas no Serviço de Neonatologia, que consentiram a participação dos seus filhos no projecto de investigação subjacente a esta tese.